



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Consecuencias de la exposición materno-infantil a disruptores endocrinos: Impacto en el ámbito de los trastornos reproductivos.

Consequences of maternal and infant exposure to endocrine disruptors: Impact on the field of reproductive disorders.

Autora: Lara Díaz González

Directora: Prof^a. Carolina Alonso González

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Resumen-abstract | 1 |
| 2. Concepto de disrupción endocrina | 2 |
| 2.1. Definición y origen del problema | 2 |
| 2.2. Clasificación de los disruptores endocrinos | 3 |
| 3. Mecanismos generales de disrupción endocrina..... | 5 |
| 3.1. Mecanismos de acción de los xenoestrógenos..... | 7 |
| 3.2. Mecanismos de acción en la población pediátrica | 8 |
| 4. Exposición humana a disruptores endocrinos | 9 |
| 4.1. Factores que influyen en la exposición a disruptores endocrinos | 11 |
| 4.1.1. Edad en el momento de la exposición..... | 12 |
| 4.1.2. Factores relacionados con el estilo de vida. | 12 |
| 4.1.3. Período de latencia..... | 13 |
| 4.1.4. Importancia de los efectos sinérgicos y aditivos. | 13 |
| 4.1.5. Dinámicas dosis-respuesta no tradicionales..... | 14 |
| 4.1.6. Efectos transgeneracionales y cambios epigenéticos..... | 15 |
| 5. Principales disruptores endocrinos con impacto en la salud humana | 17 |
| 5.1. Bisfenol A (BPA) | 17 |
| 5.2. Ftalatos | 17 |
| 5.3. Dioxinas | 18 |
| 5.4. Compuestos orgánicos de estaño..... | 18 |
| 5.5. Pesticidas..... | 18 |
| 5.6. Bifenilos policlorinados (PCBs) | 19 |
| 5.7. Parabenos..... | 19 |
| 6. Disruptores endocrinos y enfermedad en el hombre..... | 20 |
| 6.1. Alteraciones reproductivas..... | 21 |
| 6.1.1. Disminución de la calidad del esperma..... | 21 |

| | |
|---|----|
| 6.1.2. Criptorquidia e hipospadias. | 23 |
| 6.1.3. Alteraciones del ciclo menstrual y la ovulación. | 26 |
| 6.1.4. Endometriosis. | 27 |
| 6.1.5. Síndrome de ovario poliquístico (SOP). | 28 |
| 6.1.6. Efectos sobre la fertilidad. | 28 |
| 6.1.7. Alteraciones en el desarrollo del embarazo. | 29 |
| 6.1.8. Efectos sobre la relación de sexos. | 30 |
| 6.1.9. Pubertad adelantada. | 31 |
| 6.1.10. Alteraciones neuroendocrinas. | 32 |
| 6.2. Cáncer hormono-dependiente | 33 |
| 6.2.1. Cáncer de próstata. | 33 |
| 6.2.2. Cáncer testicular. | 34 |
| 6.2.3. Cáncer de mama. | 35 |
| 6.3. Síndrome metabólico: obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares | 37 |
| 7. Perspectivas de futuro. | 41 |
| 8. Conclusiones. | 44 |
| 9. Anexos | 45 |
| Anexo 1. | 45 |
| Anexo 2. | 46 |
| 10. Bibliografía | 47 |
| 11. Agradecimientos. | 56 |

1. RESUMEN-ABSTRACT

Los disruptores endocrinos son un conjunto de contaminantes medioambientales capaces de alterar la homeostasis endocrina de un organismo y producir efectos nocivos sobre su salud o la de su progenie, suponiendo un importante problema de Salud Pública. La lista de sustancias con capacidad disruptora es muy amplia y por tanto también lo son sus mecanismos de acción. Aunque la mayoría actúan mimetizando o bloqueando las acciones de las hormonas endógenas mediante la unión a sus receptores, también pueden actuar alterando la síntesis de hormonas esteroideas o incluso provocando cambios epigenéticos.

Gracias al desarrollo de estudios epidemiológicos analíticos y ensayos realizados sobre animales se ha podido establecer la implicación de determinadas sustancias con actividad disruptora endocrina conocida en la aparición de alteraciones reproductivas, determinados cánceres hormono-dependientes y otras enfermedades como el síndrome metabólico.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar las implicaciones que la exposición a disruptores endocrinos puede tener sobre la salud reproductiva tanto sobre la población expuesta como en su descendencia, pues se trata de un importante tema de debate en la comunidad científica que ha llevado a la publicación de un elevado número de trabajos en los últimos años y sobre el que existen aún muchas incógnitas por resolver.

Palabras clave: disruptor endocrino, enfermedad reproductiva, Salud Pública, cáncer hormono-dependiente, contaminación medioambiental.

Endocrine Disruptors are a group of environmental pollutants capable of altering the endocrine homeostasis of organisms and producing damaging effects on them or their lineage's health, supposing an important Public Health issue. The list of EDCs is very large and so are their mechanisms of action. Although most of them act by mimicking or blocking the action of endogenous hormones by binding to their receptors, they can also act by altering the steroid hormone synthesis or even inducing epigenetic changes.

Due to the development of epidemiologic studies and trials performed in animals, scientists have been able to establish a relationship between some EDCs and the emergence/development of reproductive alterations, hormone-dependent cancers and other diseases like metabolic syndrome.

The objective of this review is to analyze the potential implications on reproductive health that exposure to EDCs may have on exposed individuals or even their descendants. It is an important debate topic in the Scientific Community which has led to the publication of an important number of studies in the past years. There is still a lot of unknown facts to be solved.

Key words: Endocrine disruptor, reproductive disease, Public Health, hormone-dependent cancer, pollution.

2. CONCEPTO DE DISRUPCIÓN ENDOCRINA

2.1. DEFINICIÓN Y ORIGEN DEL PROBLEMA

Los disruptores endocrinos (Endocrine Disrupting Chemicals, EDC) han sido definidos por múltiples organizaciones y autoridades a lo largo de su historia. Según la Agencia de Protección Medioambiental de los EEUU (US Environmental Protection Agency, EPA) (1) los disruptores endocrinos son sustancias exógenas, o mezclas de sustancias, que interfieren con la síntesis, secreción, transporte, unión o eliminación de hormonas naturales en el cuerpo que son responsables del mantenimiento de la homeostasis, reproducción, desarrollo y/o comportamiento. La Unión Europea (2) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3) lo definen como una sustancia química, o mezcla de sustancias, que alteran la función del sistema endocrino causando efectos adversos sobre el propio organismo, su progenie o la población. En definitiva, desde un punto de vista global podríamos considerar que son sustancias químicas presentes en el ambiente que tienen efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie como consecuencia de alteraciones en la función endocrina (3).

Desde un punto de vista histórico, la relación entre determinados compuestos químicos, tanto sintéticos como naturales, con los receptores hormonales endógenos está firmemente establecida desde la década de 1930 (4). El dietilestilbestrol (DES) puede ser considerado el primer disruptor endocrino estudiado. Se trata de un estrógeno sintético que se introdujo para su uso en mujeres embarazadas con riesgo de aborto en 1950, y no fue prohibido hasta 1970 cuando se relacionó con defectos mullerianos en las hijas de aquellas mujeres que lo habían recibido durante el embarazo. Asimismo, una década más tarde su uso fue asociado con un incremento de casos de anomalías genitales tales como criptorquidia o hipospadias en los hijos varones de las mujeres que habían estado expuestas a dicho compuesto durante el periodo de gestación. Desde ese momento, se consideró como un posible disruptor hormonal y se abrió un nuevo campo de investigación con el objetivo de determinar qué otros compuestos con actividad endocrina podrían estar afectando a nuestra salud y/o a la de nuestra descendencia (5).

Asimismo, en el año 1993 se publicó un trabajo que recogía múltiples alteraciones que se habían venido observando en animales que habitaban la zona de los grandes lagos de EEUU, donde las concentraciones de pesticidas tanto en el ambiente como en el agua eran significativamente elevadas. Entre las alteraciones recogidas en el citado trabajo se incluía descenso de la fertilidad, feminización, disminución del número de huevos o alteraciones tiroideas (6).

En base a todas las observaciones, tanto en humanos como en animales, que se habían venido produciendo en las últimas décadas, la dra. Colborn publicó a mediados de los 90 el libro *“Our Stolen Future, Are We Threatening Our Fertility, Intelligence and Survival?”* que realmente supuso la base para el desarrollo de la investigación en disrupción endocrina (7).

Posteriormente, varias organizaciones científicas como la OMS y el Consejo de Investigación de los EEUU (US National Research Council) reunieron a un grupo de toxicólogos, endocrinólogos y otros profesionales de la salud de todo el mundo con el objetivo de obtener toda la información disponible acerca de los diferentes disruptores endocrinos conocidos hasta ese momento y recomendar la realización de futuros estudios de investigación tratando de esclarecer las incógnitas en relación a sus mecanismos de acción (4). En Europa, la base para el estudio de la disrupción endocrina fue establecida en el año 1999, cuando la Comisión Europea (CE) creó la “**Estrategia Comunitaria sobre Disruptores Endocrinos**”, que incluía una serie de medidas (8,9):

- **Medidas a corto plazo:** Establecer una lista prioritaria de sustancias con posible actividad disruptora, identificar grupos de riesgo, informar correctamente a la población de los posibles efectos sobre la salud y favorecer la cooperación entre países y grupos de estudio.
- **Medidas a medio plazo:** Se proponía la realización de ensayos que desarrollaran y validaran métodos para determinar la actividad disruptora de determinados compuestos existentes en el medio y con potencial para dañar la salud.
- **Medidas a largo plazo:** Basadas en la actualización, modificación y adaptación de las leyes de la Comunidad Europea para proteger la salud humana y el medio ambiente.

2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

El número de EDCs descritos hasta el momento es amplísimo. En el año 2007 la Unión Europea evaluó 533 sustancias como potenciales disruptores endocrinos. Se incluyeron 194 en la categoría 1 (existe evidencia de su actividad disruptora en al menos un ensayo *in vivo*) y 125 en la categoría 2 (actividad disruptora potencial evidenciada en ensayos *in vitro*) (8). A pesar de su actualización, el número de sustancias químicas que deben ser evaluadas continúa creciendo día a día.

Existen múltiples clasificaciones diferentes para los disruptores endocrinos, atendiendo a su producción, su origen, estructura química, actividad, persistencia en el medio, etc. Para este trabajo, se ha seleccionado una clasificación atendiendo a su origen. En base a esto, los disruptores pueden estar presentes de forma natural en plantas y/o animales, o bien puede tratarse de compuestos químicos generados en la industria artificialmente, que son actualmente los que más preocupan a los expertos y los que, por tanto, ocuparán el grueso de esta revisión (4) (**Figura 1**).

Dentro del grupo de los naturales, los hay de procedencia animal y de procedencia vegetal, como los fitoestrógenos o los micoestrógenos. Estos compuestos no presentan estructura esteroidea y sin embargo muestran actividad estrogénica, si bien este efecto puede ser agonista o antagonista dependiendo de las concentraciones tisulares alcanzadas y de los niveles de estrógenos endógenos. Los compuestos sintéticos son sustancias que han sido diseñadas basándose en las características estructurales de los estrógenos,

entre los que se incluyen: los de origen farmacéutico como el dietilestilbestrol; los alquilfenoles, usados como surfactantes en la síntesis de detergentes; los monómeros del plástico y de polímeros sintéticos como el bisfenol A; los ftalatos, usados en multitud de productos comerciales; los PCBs, utilizados como coadyuvantes en plaguicidas; los plaguicidas organoclorados como el DDT, usado ampliamente como insecticida en la década de los 40; las dioxinas y furanos, que se generan durante combustiones y otros procesos de síntesis orgánica; y los parabenos, que se usan ampliamente en la industria cosmética.

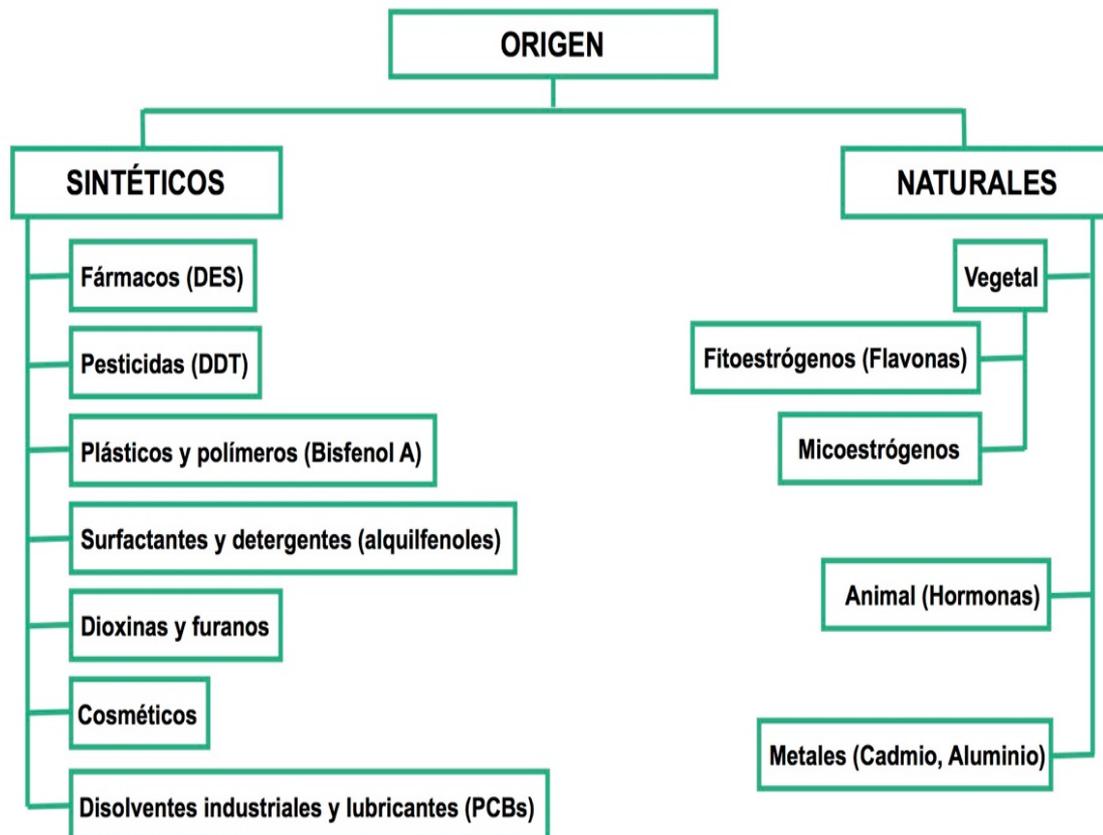


Figura 1. Clasificación de los disruptores endocrinos, atendiendo a su origen.

Por otro lado, un aspecto interesante a tener en cuenta es que algunos disruptores endocrinos pueden actuar como contaminantes orgánicos persistentes, dada su elevada capacidad para permanecer almacenados en el organismo o en el medio ambiente. Así, otra clasificación para los EDCs sintéticos sería en función del tiempo en el que podrían actuar, obteniéndose dos grandes grupos (2):

1. **Contaminantes de vida media-corta.** Son ubicuos en el ambiente y se eliminan por el organismo de forma rápida, actuando durante periodos de tiempo cortos en momentos críticos del desarrollo. Se incluirían en este grupo los Ftalatos y el Bisfenol A.

2. **Contaminantes Orgánicos Persistentes** (Persistent Organic Pollutants, POPs). Se acumulan en nuestro organismo pudiendo actuar a largo plazo a pesar de que la exposición haya tenido lugar lejos del momento crítico. Esto es debido en primer lugar a su baja biodegradabilidad, que les permite permanecer más tiempo en el organismo; en segundo lugar a su transporte a otros lugares por el aire y el agua, que hacen que su presencia en el ambiente sea más extensa; y por último a su bioacumulación en la cadena trófica, su presencia en las superficies de las plantas y los tejidos de los animales que nos sirven de alimento. Se incluyen en este grupo compuestos tales como DDT (dicloro difenil tricloroetano) o el DDE (dicloro difenil dicloroetileno); bioproductos industriales como las dioxinas y retardantes de llama como los éteres difenílicos polibromados (PBDEs).

3. MECANISMOS GENERALES DE DISRUPCIÓN ENDOCRINA

Es importante tener en cuenta que debido a la gran variedad de compuestos englobados dentro de la categoría de disruptores endocrinos no sólo su forma de actuar si no sus efectos pueden ser muy variados, lo que dificulta enormemente predecir sus mecanismos de acción.

Tradicionalmente se han descrito como sustancias químicas con una estructura muy similar a las hormonas naturales originadas en nuestro organismo. Desde un punto de vista genérico, hay dos mecanismos a través de los cuales un disruptor podría alterar la acción hormonal (1):

1. Actuando directamente sobre los receptores hormonales: Una vez que los EDCs se unen a los receptores pueden generar dos tipos de respuesta (*Figura 2*):
 - Imitar el efecto hormonal normal, lo que se conoce como **EFFECTO AGONISTA**.
 - Generar un déficit de respuesta hormonal al bloquear el receptor, conocido como **EFFECTO ANTAGONISTA**.
2. Modificando la expresión de proteínas implicadas en la respuesta del organismo a la hormona endógena. Así por ejemplo podríamos citar modificaciones en la aromatasas, implicada en la producción de estrógenos; alteraciones en los transportadores celulares del ión sodio; o cambios en las proteínas transportadoras plasmáticas. Todos ellos conducirían finalmente a variaciones en los niveles hormonales, similares a los que encontraríamos en cualquier patología de hipo- o hiperfunción de las glándulas endocrinas.

Dentro de los disruptores con capacidad para unirse a los receptores hormonales, la mayor parte actúan a través de la superfamilia de receptores nucleares, que son en su mayoría factores de transcripción que modifican los patrones de expresión génica en la célula. En esta categoría se incluyen los receptores de hormonas esteroideas como el receptor de estrógenos (ER), de progesterona (PR), de andrógenos (AR), de glucocorticoides (GR) y de mineralocorticoides, así como los receptores de hormonas tiroideas (10).

Otra de las formas de actuación sería a través del receptor aril-hidrocarburo (AhR), un receptor citoplasmático que actúa como factor de transcripción, activando y/o modificando determinadas vías de señalización intracelular, en este caso relacionadas con el metabolismo de xenobióticos. Más concretamente, existen evidencias que relacionan la activación de este receptor con alteraciones de diversos procesos tales como proliferación celular, apoptosis, diferenciación de preadipocitos y/o progresión de tumores.

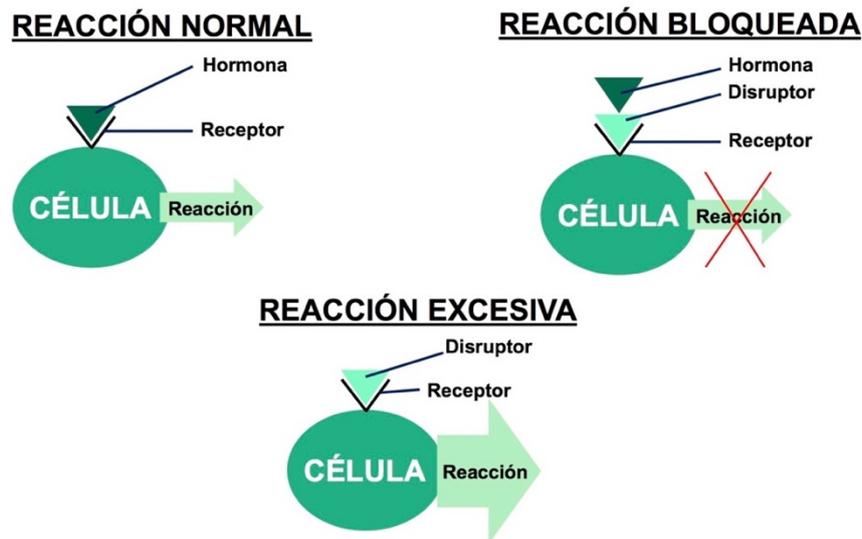


Figura 2. Esquema general sobre los efectos agonistas y antagonistas de los disruptores endocrinos sobre los receptores hormonales.

Actualmente, gracias a los numerosos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* se ha conseguido profundizar en el conocimiento de algunos de los mecanismos de acción que siguen estos disruptores endocrinos para modificar la respuesta hormonal (**Figura 3**) entre los que podrían citarse (10):

- Cambios en el reclutamiento de coactivadores o represores durante la respuesta mediada por el receptor hormonal, generando alteraciones en la respuesta celular normal.
- Alteración del proceso de síntesis hormonal o de vías metabólicas asociadas, como la inhibición de enzimas esteroideogénicas.
- Modificaciones del aclaramiento plasmático, produciendo cambios en las proteínas transportadoras.
- Cambios en los patrones de expresión génica mediante **modificaciones epigenéticas**.

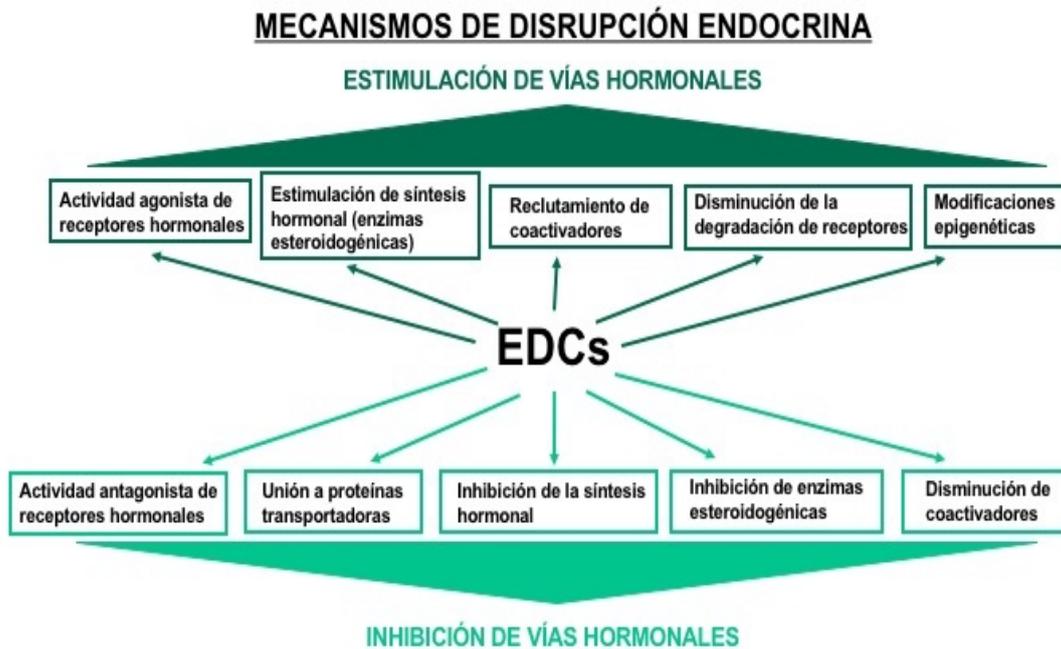


Figura 3. Mecanismos de disrupción endocrina. Modificado de (11).

3.1. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS XENOESTRÓGENOS

Como ya se ha comentado, la lista de sustancias consideradas como disruptores endocrinos es muy amplia, si bien las más estudiadas y las de mayor interés son aquellas capaces de mimetizar o bloquear las acciones de los estrógenos, las cuales se incluyen en un grupo especial denominado **xenoestrógenos**. La potencia estrogénica de estos compuestos es muy variable, y abarca desde sustancias tan potentes como el estradiol, a débiles agonistas que tan sólo tienen actividad a muy altas concentraciones. Si bien es cierto que muchos de ellos son considerados inofensivos para nuestra salud a las dosis que habitualmente pueden encontrarse en el medioambiente o en la industria, existen varios aspectos que deberían ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar sus posibles acciones sobre la salud humana (12):

- a) **Afinidad por el receptor estrogénico:** Hay una gran variedad de compuestos con estructura similar a los estrógenos naturales capaces de unirse al ER, aunque la afinidad de estos ligandos por el receptor varía según se trate del ER α o el ER β .
- b) **Concentración:** En general, los xenoestrógenos requieren concentraciones 100 a 1000 veces superiores al estradiol endógeno para actuar de manera similar a los estrógenos naturales.
- c) **Efectos aditivos:** Pese a la menor potencia estrogénica y a la baja concentración a la que pueden encontrarse, la alta variabilidad de xenoestrógenos a los que estamos expuestos diariamente hace que sus acciones puedan ser aditivas, actuando de manera sinérgica y pudiendo observarse sus efectos en las etapas tardías de la vida o incluso en la descendencia.

- d) Efectos antagonistas:** Existen xenoestrógenos que actúan antagonizando las acciones de las hormonas endógenas, uniéndose a sus receptores y bloqueando la unión del ligando.
- e) Mecanismo de activación de los receptores estrogénicos:** Una de las características de los ER es la existencia de diferentes formas de activación de los mismos. La forma “clásica” implicaría la unión del complejo hormona-receptor a elementos de respuesta a estrógenos (ERE) en el ADN, modificándose directamente los patrones de expresión génica. No obstante, también hay determinados compuestos que pueden inducir la expresión génica a través de secuencias distintas a los ERE, como son AP-1 o SP-1, actuando en este caso a través de vías de señalización distintas. Asimismo, se conoce la existencia de ER ubicados en la membrana (GEPR), cuya activación daría lugar a respuestas mediadas por proteínas G y cadenas de quinasas, que no requieran procesos transcripcionales. Por último, los ER también pueden ser activados de manera indirecta a través de la unión de determinados EDCs a receptores para factores de crecimiento, que finalmente desencadenaría en la fosforilación del ER (*Figura 4*).
- f) Alteración del patrón de síntesis hormonal y/o su metabolismo:** los xenoestrógenos no sólo actúan modificando la actividad transcripcional mediada por los receptores estrogénicos, sino que también pueden alterar las rutas de señalización hormonal y modificar su metabolismo.

3.2. MECANISMOS DE ACCIÓN EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Los disruptores endocrinos actúan de manera un poco especial sobre los niños, por lo que se considera que hay una serie de aspectos acerca de su comportamiento sobre la población pediátrica a tener en cuenta cuando se valora la posible implicación de un EDC en la génesis de una enfermedad concreta. Podemos caracterizar la actividad de los disruptores en la endocrinología pediátrica de cuatro maneras fundamentales (5):

1. Generando una anomalía temprana en la diferenciación de las células germinales, lo que tendrá consecuencias a lo largo de la vida adulta.
2. Alterando el desarrollo y la aparición de la pubertad cuando la exposición tiene lugar durante el periodo crítico previo a la activación del eje gonadal.
3. Alterando el desarrollo y la expresión del tejido reproductor de ambos sexos.
4. Aumentando el riesgo a desarrollar determinados tipos de cáncer debido a su potencial carcinogénico, por mecanismos similares a los vistos en adultos.

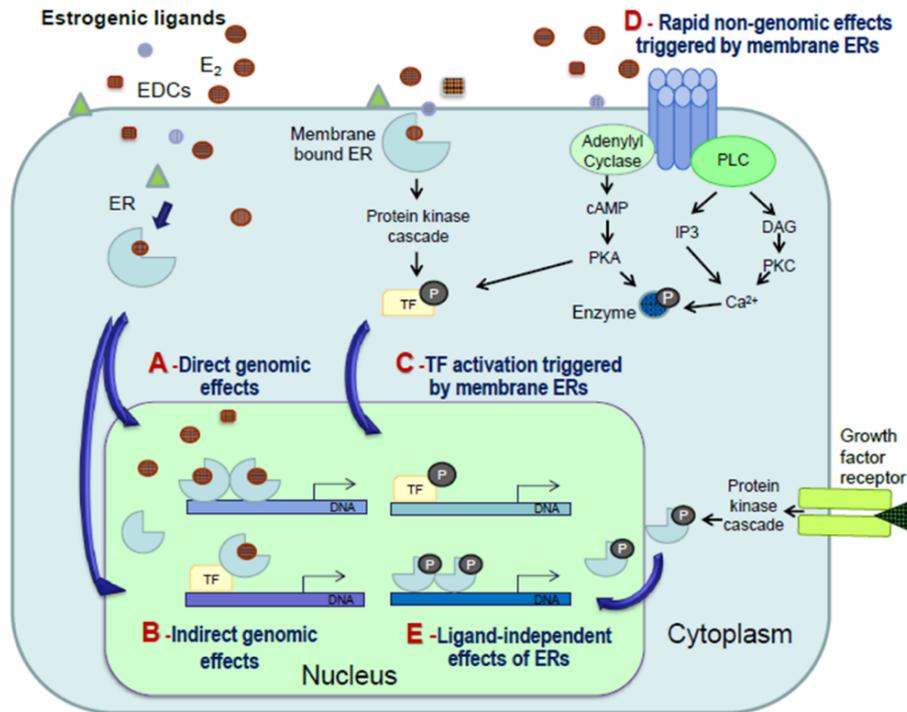


Figura 4. Resumen de las formas de activación de la transcripción de los ER por estradiol o por xenoestrógenos. (A) el ligando se une a su receptor (ER), formando dímeros que se unirán al ERE presente en el DNA para activar la transcripción; (B) una segunda vía estaría mediada por elementos distintos al ERE, como AP-1, donde el complejo ligando-ER se une a dímeros de JUN/FOS; (C,D) Se ha propuesto la existencia de ER en la membrana plasmática, que actúan activando proteínas G y aumentando el cAMP o el Ca^{2+} , dando respuestas muy rápidas que no requieren de procesos transcripcionales; (E) activación del ER mediada por factores de crecimiento, que se unen a sus receptores en la membrana iniciando una cascada intracelular de señalización a través de MAPK que termina con la fosforilación del ER y su unión al ERE en el DNA; Tomado de (12).

4. EXPOSICIÓN HUMANA A DISRUPTORES ENDOCRINOS

Los disruptores endocrinos los podemos encontrar de forma muy amplia en la naturaleza e incluso pueden ser transportados largas distancias sin perder su posible acción tóxica. Además, muchos de ellos son altamente lipofílicos (13) por lo que tienen la capacidad de almacenarse en la grasa tanto de los animales expuestos que luego son ingeridos, como directamente en la población humana. A modo de ejemplo podemos ver en la (Figura 5) las concentraciones tanto de PCBs como de pesticidas (DDT) detectadas en la grasa visceral del atún pescado en diferentes zonas del mundo.

Además de la exposición ambiental, los disruptores endocrinos están extendidos prácticamente a todos los ámbitos de la vida diaria, desde el revestimiento de las latas de conserva, multitud de productos de plástico, cremas solares, cosméticos, etc (14). En relación a las **vías de exposición**, una de las más comunes sería mediante la ingesta de agua o alimentos contaminados. No obstante también se debe tener en cuenta la exposición a través de la piel (absorción de productos cosméticos fundamentalmente), inhalación de aire contaminado o incluso la vía intravenosa (es el caso de algunos ftalatos que se utilizan en los tubos endovenosos utilizados en la práctica clínica) (1) (Figura 6).

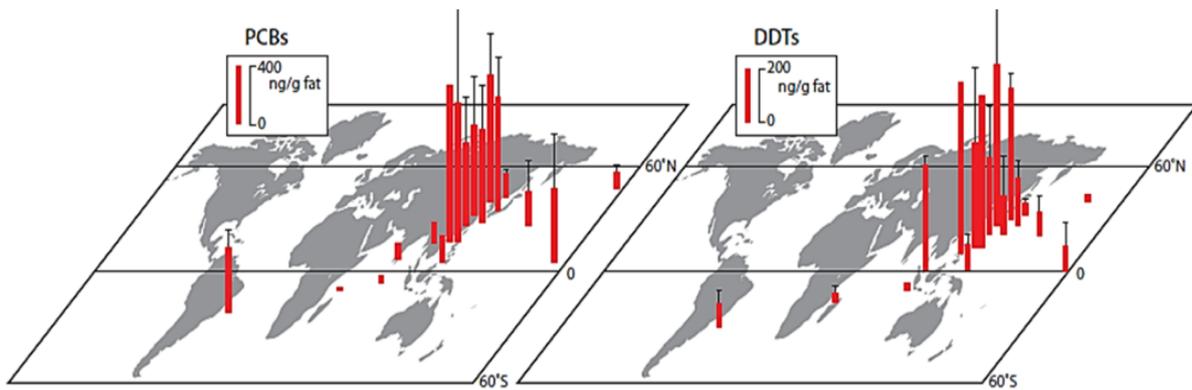


Figura 5. Presencia de disruptores (PCBs y DDTs) en la grasa del atún (ng/g grasa) localizado en diferentes zonas geográficas del mundo. Tomado de (15).



Figura 6. Principales fuentes de exposición humana a disruptores endocrinos. Tomado de (15)

En el caso concreto de la población infantil, la exposición puede ocurrir desde el desarrollo embrionario a través de la placenta y continua después del nacimiento a través de otras vías como la lactancia, pues se ha demostrado la presencia de concentraciones significativas de algunos disruptores endocrinos persistentes (POPs) tanto en la sangre umbilical como en la leche materna (**Figura 7**). De hecho se considera que las dosis a las que está expuesto un niño lactante son similares a las que podría recibir un adulto, encontrándose el primero en una situación de especial riesgo. A modo de ejemplo, se muestran en la (**Figura 8**) las concentraciones de diferentes tipos de disruptores detectadas en sangre en una población de mujeres embarazadas (16).

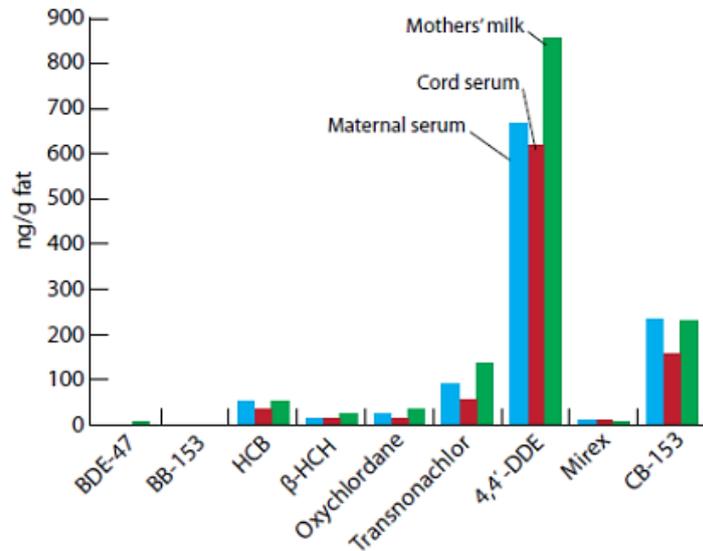


Figura 7. Demostración de la transferencia de disruptores endocrinos desde la madre al feto. Se muestra la concentración de 9 contaminantes orgánicos persistentes (POPs) en sangre materna, sangre procedente del cordón umbilical y leche materna de la misma población de mujeres (islas Faroe). Tomado de (17).

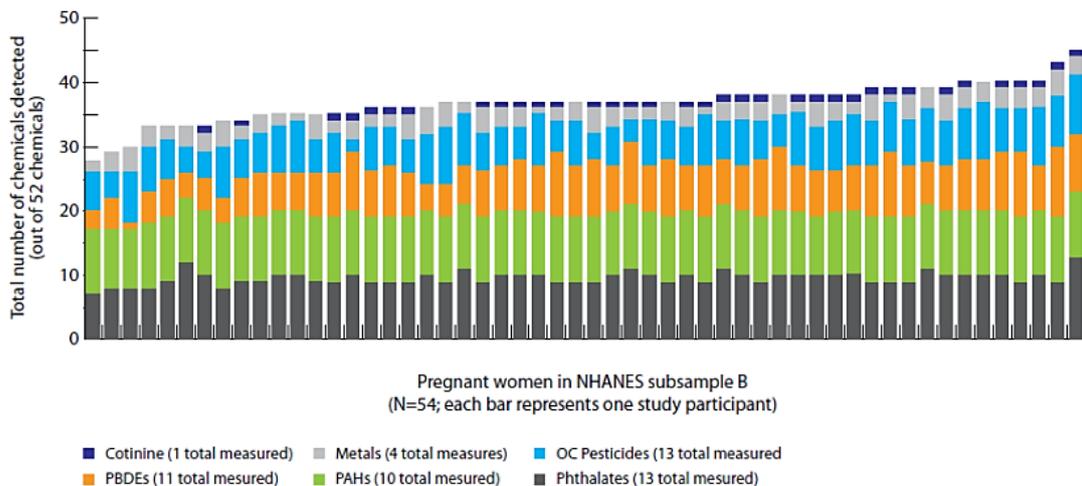


Figura 8. Variedad de disruptores endocrinos (52 en total, agrupados en familias) detectados en sangre materna en una población normal de mujeres embarazadas. Modificado de (18).

4.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS

En las últimas décadas, numerosos estudios han postulado la hipótesis de la existencia de una relación directa entre el incremento de los desórdenes de carácter reproductivo, así como del cáncer de órganos hormono-dependientes, con una mayor exposición a contaminantes medioambientales. No obstante, el establecimiento de una relación de causalidad es difícil ya que los disruptores endocrinos presentan unas características que los hacen distintos a otros tóxicos ambientales (19).

4.1.1. Edad en el momento de la exposición.

La exposición a un EDC puede tener consecuencias en función del momento del desarrollo en el que nos encontremos. Un claro ejemplo de este hecho sería que las hijas de madres que tomaron DES después de la vigésima semana de embarazo en general no presentan alteraciones anatómicas del conducto reproductor, mientras que estas deformidades son bastante frecuentes entre las hijas de mujeres que tomaron dicho fármaco por delante de la semana diez de gestación (14).

Por otro lado, durante el desarrollo fetal y las primeras etapas de la infancia las concentraciones circulantes de un determinado disruptor pueden ser más elevadas como consecuencia de aspectos tales como su fisiología, anatomía, y/o toxicocinética, diferente a la que presentan los adultos. Así por ejemplo los efectos sobre los niños se entienden mayores al ser su volumen corporal mucho menor. Por otro lado, en relación a las mencionadas diferencias toxicocinéticas, se sabe que los niños tienen niveles más bajos de la enzima citocromo P450, lo que resulta en una menor metabolización de productos químicos ambientales y fármacos.

Además hay que tener en cuenta que gran parte de los procesos fisiológicos son programados durante las etapas tempranas del desarrollo fetal, siendo muchos de ellos altamente sensibles a los cambios hormonales. En este sentido, estudios realizados en animales (20) han demostrado que la exposición materna a pequeñas dosis de EDCs durante la gestación pueden ser suficientes para atravesar la placenta hacia la circulación embrionaria y producir alteraciones permanentes del sistema endocrino que podrían aumentar el riesgo de enfermedades en el futuro (21).

Después del nacimiento la exposición continua a través de la lactancia por lo que el infante ya lleva una relevante carga de EDCs desde los primeros meses de vida. Todo esto conlleva un importante riesgo de desarrollar alteraciones y enfermedades que pueden manifestarse en el momento del nacimiento o más comúnmente en etapas más avanzadas de la vida. No debemos olvidar que muchos de estos compuestos son lipofílicos, por lo que tienen la capacidad de almacenarse en la grasa corporal durante tiempo indefinido, contribuyendo de esta manera a una dosis acumulada de EDCs cada vez mayor con el transcurso de los años (13).

4.1.2. Factores relacionados con el estilo de vida.

Aunque la edad es un elemento crítico a la hora de valorar las consecuencias de la exposición a un EDC, también hay que tener en cuenta otros factores como la geografía, el clima, la cultura, estatus socioeconómico, sexo, estación del año y área de residencia (urbana versus rural), puesto que también pueden tener un importante impacto sobre el grado de exposición a un determinado compuesto químico (22).

4.1.3. Período de latencia.

Existe un lapso variable de tiempo desde que la exposición al EDC tiene lugar hasta que la enfermedad llega a manifestarse. Esto es de especial relevancia cuando la exposición tiene lugar intraútero o durante etapas tempranas del desarrollo (21).

Los efectos latentes de los EDCs sobre el sistema hormonal se han agrupado bajo una hipótesis llamada **DOHaD** (del inglés Developmental Origins of Health Disease). Básicamente recoge una nueva línea de estudio basada en el hecho de que el momento de exposición a un compuesto en cuestión puede ocurrir años o incluso décadas antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta. Todo esto dificulta mucho la realización de estudios epidemiológicos en humanos, puesto que establecer relaciones de causalidad resulta muy complejo (19).

4.1.4. Importancia de los efectos sinérgicos y aditivos.

Históricamente siempre se ha considerado que los disruptores endocrinos se encontraban en el medioambiente a concentraciones muy bajas, para las cuales no se había demostrado efecto alguno. Sin embargo, el gran número de EDCs presentes en el ambiente debe hacernos pensar que no estamos expuestos a un solo compuesto si no a múltiples simultáneamente y sus efectos, por tanto, pueden sumarse, potenciarse o inhibirse. En este sentido, se han publicado varios estudios en modelos celulares *in vitro* que demuestran como un “cóctel” de xenoestrógenos a dosis bajas (a las cuales por sí solos no ejercen ningún efecto), es capaz de ejercer acciones hormonales incluso mayores que las ejercidas por la propia hormona endógena (23). Y de una manera similar se ha demostrado este efecto también en modelos animales, en los que se administraron una mezcla de antiandrógenos (24) o de disruptores con acción tiroidea a dosis bajas a ratas gestantes y se comprobó cómo eran capaces de producir efectos sobre su descendencia (25).

Estos estudios marcan un nuevo objetivo en el campo de la investigación en disrupción endocrina, pues demuestran que las dosis consideradas seguras hasta el momento no lo son tanto, y lo que es más grave, los disruptores a los que estamos expuestos a lo largo de nuestra vida pueden actuar de manera sinérgica potenciando sus efectos. Sería necesario establecer nuevos modelos matemáticos que ayuden a predecir los posibles efectos aditivos de mezclas de compuestos, y por supuesto sería deseable realizar este tipo de estudios en humanos, si bien hasta el momento no se han realizado debido a las complicaciones metodológicas que ello conlleva (26).

4.1.5. Dinámicas dosis-respuesta no tradicionales.

Se ha postulado que los efectos tóxicos de los EDCs no son directamente proporcionales a la dosis de exposición (no crean una curva monótonica) como ocurre con la exposición a muchos tóxicos ambientales, si no que crean diferentes formas de curva dosis-respuesta tales como sigmoidea, forma de U o de U invertida en las que en muchos casos se obtiene un determinado efecto incluso a concentraciones bajas del disruptor, especialmente si estas exposiciones tienen lugar durante periodos críticos del desarrollo como pueden ser la vida fetal o las primeras etapas de la infancia. Este hecho complica enormemente su estudio y la previsión de posibles efectos derivados de los mismos pues en estos casos no tiene cabida la definición de una “dosis segura” por debajo de la dosis NOAEL (del inglés No Observed Adverse Effect Level) como se usa habitualmente en la toxicología tradicional (**Figura 9**).

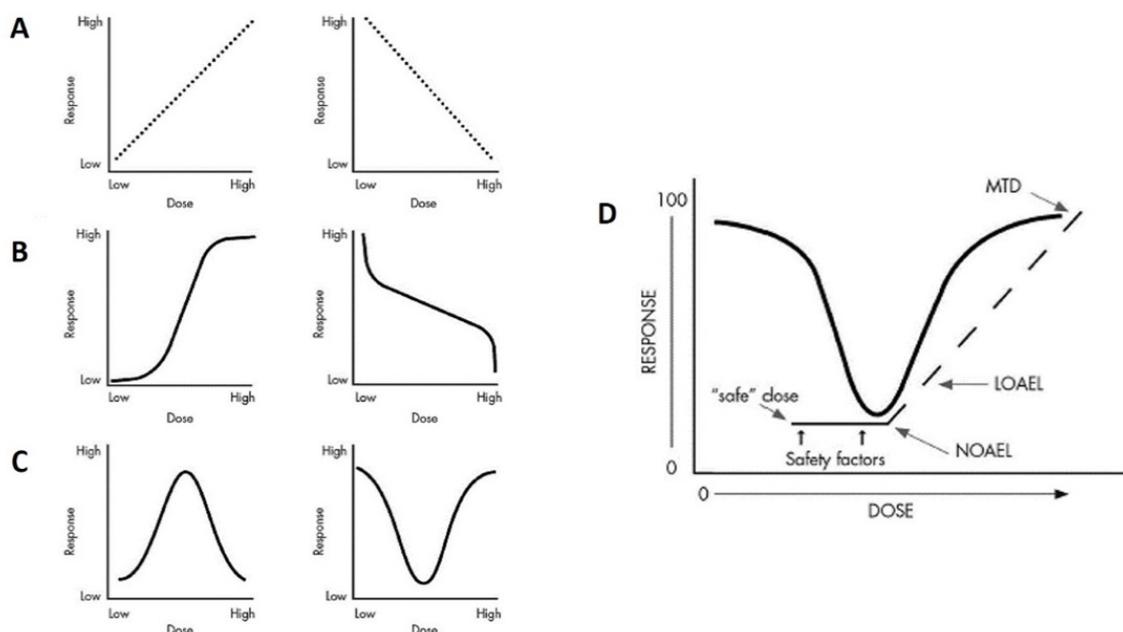


Figura 9. Principales tipos de curvas dosis-respuesta para los tóxicos ambientales. **A.** Curva Lineal típica, donde la relación entre la dosis y la respuesta puede ser directa o indirectamente proporcional; **B.** Curva sigmoidea; **C.** Curva con forma de U/U invertida, donde es imposible predecir una respuesta pues la pendiente de la curva cambia en función de la dosis, pudiendo obtenerse respuestas endocrinas a dosis consideradas bajas; **D.** Gráfica que demuestra porque los disruptores endocrinos no pueden ser considerados seguros a ninguna dosis, si bien tradicionalmente el efecto dosis-respuesta se ha valorado mediante curvas lineales (línea de puntos). **NOAEL** (No Observed Adverse Effects Level), **LOAEL** (Low Observed Adverse Effects Level), **MTD** (Maximum Tolerated Dose). Modificado de (27).

Hay numerosos ejemplos de disruptores que actúan a dosis consideradas como bajas (27), tanto en modelos animales como recientemente en humanos. En este sentido, se ha comprobado en ratones que la exposición a elevadas dosis de DES durante el desarrollo fetal provoca una disminución significativa del tamaño de la próstata en el ratón macho adulto, mientras que la exposición a dosis bajas incrementa notablemente el tamaño prostático. Y lo mismo ocurre en el desarrollo uterino en las hijas de madres que recibieron el DES durante la gestación.

En lo que respecta a estudios hechos en humanos, en personas expuestas al pesticida DDT de manera significativa (primer cuartil) se ha observado una disminución del índice de masa corporal así como de los niveles de triglicéridos en comparación con aquellos cuya exposición había sido menor; en una población de mujeres expuestas accidentalmente a dosis bajas de dioxinas de manera ocupacional se observó una menopausia precoz, mientras que dentro de la misma industria mujeres que habían recibido mayores dosis de este mismo disruptor no presentaron dicho efecto (28).

4.1.6. Efectos transgeneracionales y cambios epigenéticos.

Como ya se ha comentado a lo largo de esta memoria, los EDCs pueden afectar no solo al individuo expuesto directamente sino también a su progenie aún sin haber estado en contacto con el compuesto químico en cuestión. Más concretamente, la exposición a disruptores endocrinos en etapas críticas del desarrollo (periodo embrionario e infancia) puede provocar alteraciones epigenéticas en la línea germinal (gametos) o en las células somáticas, provocando cambios en el epigenoma del embrión o del recién nacido que pueden afectar a su desarrollo posterior provocando enfermedades (**Figura 10**). La principal razón por la que las primeras etapas de la vida se consideran de especial riesgo es porque durante la implantación tiene lugar una reprogramación del patrón de metilación en el ADN que puede verse alterado por la exposición a factores medioambientales. Las modificaciones epigenéticas que ocurren con mayor frecuencia son los cambios en el patrón de metilación del ADN y las modificaciones en las histonas.

Un ejemplo de los cambios provocados por alteraciones en el epigenoma lo encontramos en la exposición al DES en mujeres embarazadas. Como ya se comentó con anterioridad, existe evidencia de que las hijas de madres expuestas a este fármaco durante el primer trimestre de gestación sufrían una incidencia mayor de infertilidad en la edad adulta así como de diversas alteraciones reproductivas. Pues bien, esta incidencia es aún mayor en la tercera generación, es decir, en las nietas de las mujeres inicialmente expuestas, lo que sugiere que los cambios epigenéticos pueden estar implicados en el proceso de disrupción endocrina y en la transmisión de generación en generación (4).

En definitiva, en la susceptibilidad a los EDCs están implicados múltiples factores tales como polimorfismos genéticos, tipo de exposición (si es crónica o aguda), periodo de latencia entre la exposición y la aparición clínica de la alteración, estilo de vida, etc. (19). Por estas razones el Comité de Expertos para Toxicología, Ecotoxicología y Medioambiente de la Unión Europea ha afirmado que la disrupción endocrina no es un efecto toxicológico propiamente dicho, sino una alteración del equilibrio hormonal que puede o no conducir a una alteración patológica. Es por ello que pese a los esfuerzos de las diferentes sociedades científicas en elaborar una lista global de los numerosos compuestos con actividad endocrina, el proceso está resultando tremendamente complicado. Si bien muchos de los disruptores considerados actualmente como tal han demostrado su potencia hormonal en estudios *in vitro* e *in vivo*, sería necesario la realización de estudios epidemiológicos más amplios para poder establecer relaciones directas entre las observaciones de laboratorio y la exposición humana a un determinado EDC (19).

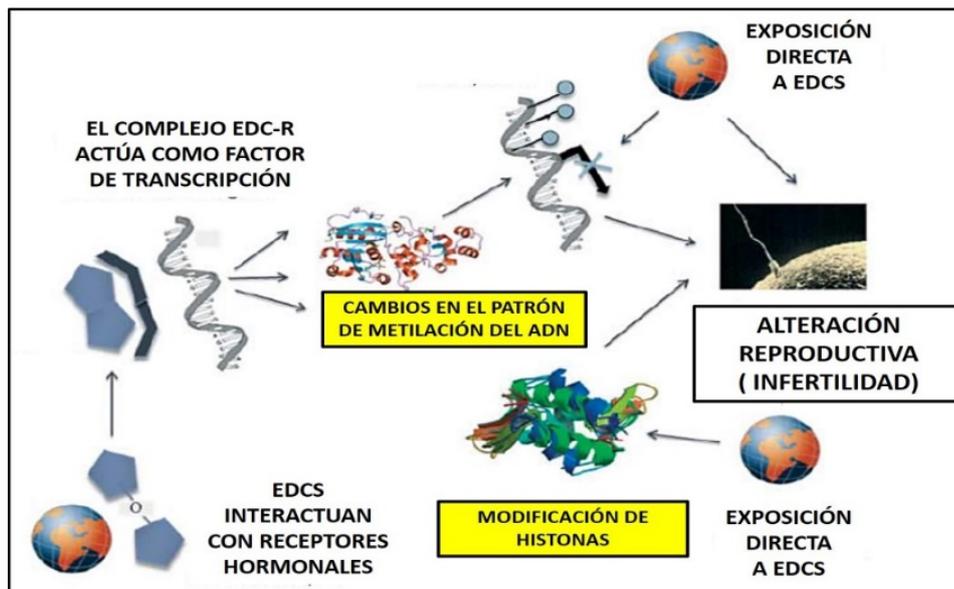
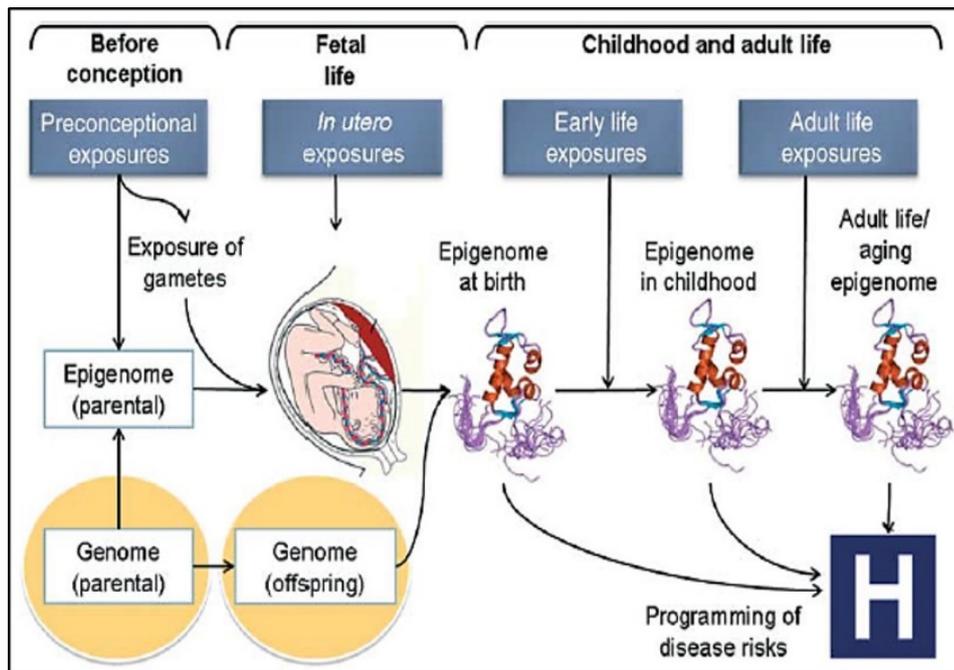


Figura 10. Efectos transgeneracionales y epigenéticos producidos por la exposición temprana a disruptores endocrinos. La exposición a disruptores endocrinos en etapas críticas del desarrollo (periodo embrionario e infancia) puede provocar alteraciones epigenéticas en la línea germinal (gametos) o en las células somáticas, provocando cambios en el epigenoma del embrión o del recién nacido, principalmente cambios en el patrón de metilación en el ADN y/o modificación de histonas, que pueden afectar a su desarrollo posterior provocando enfermedades. Modificado de (29).

5. PRINCIPALES DISRUPTORES ENDOCRINOS CON IMPACTO EN LA SALUD HUMANA

A continuación se expondrá de manera un poco más detallada la utilidad industrial, la forma en que entran en nuestro organismo y la duración de los efectos de los EDCs más extendidos en nuestro medio y que por tanto tienen un mayor impacto sobre nuestra salud (**Tabla 1**) (2 y 4).

5.1. BISFENOL A (BPA)

Es un monómero usado en la producción de plásticos policarbonados y de PVC, así como del poliepóxido utilizado para el revestimiento interno de las latas de conserva. Su uso está muy extendido y por tanto también nuestra exposición a él. En este sentido, se han identificado niveles de BPA detectables en el 95% de las muestras de orina de la población americana, así como en sangre del cordón umbilical y líquido amniótico de un porcentaje elevado de niños recién nacidos, lo que implica exposición prenatal a dicho compuesto (30).

Se trata de un disruptor endocrino con una demostrada actividad estrogénica tanto en ensayos *in vitro* como en diferentes estudios con animales. Asimismo más recientemente se ha demostrado también su capacidad de mimetizar la acción de las hormonas tiroideas, produciendo por tanto tales como hipertiroidismo, así como acciones adipogénicas, llegando a considerarse un obesógeno ambiental relacionado con enfermedad cardiovascular y diabetes (enfermedades que se desarrollarán con más detenimiento posteriormente) (30).

5.2. FTALATOS

También reciben el nombre de ésteres de ácido ftálico. Son un grupo de compuestos químicos principalmente empleados como plastificadores (sustancias añadidas a los plásticos para incrementar su flexibilidad) y los podemos encontrar en pinturas industriales, disolventes, juguetes y productos cosméticos, por lo que podemos afirmar que su uso está muy extendido y por ende también lo está nuestra exposición. Las vías principales de contacto son la vía digestiva y la absorción cutánea en adultos, la vía transplacentaria en fetos y la lactancia en recién nacidos (30).

De todos ellos, uno de los que más comúnmente se utilizar es el ftalato de bis(2-etilhexilo) (DEHP), del cual se ha demostrado ampliamente su potencial como disruptor endocrino. Así por ejemplo, en estudios llevados a cabo en ratones se ha relacionado su exposición con alteraciones a nivel del desarrollo del sistema reproductivo o con un aumento de la diferenciación de los adipocitos, generando en este último caso obesidad (31). Estudios epidemiológicos en humanos sugieren una relación entre las concentraciones de ftalatos en la sangre del cordón umbilical en recién nacidos y una menor edad gestacional al nacimiento visceral (32).

5.3. DIOXINAS

Comprenden un grupo de compuestos organoclorados utilizados en la industria como aislantes y lubricantes. También se liberan durante procesos de combustión (refinamiento en metalurgia e incineración de residuos). La principal forma de exposición humana es mediante la ingesta de alimentos de origen animal, puesto que son solubles en lípidos y se almacenan durante tiempo prolongado en el tejido adiposo. No se metabolizan de forma rápida y tienen una larga vida media, por lo que una vez dentro de nuestro organismo pueden permanecer durante años (30).

Varios estudios epidemiológicos, como el realizado sobre veteranos de la guerra de Vietnam expuestos al Agente Naranja, han podido establecer relación entre las dioxinas y diversos tipos de cáncer, enfermedades degenerativas del SNC, del tiroides y desórdenes del desarrollo sexual (tienen efectos sobre el sistema reproductor tanto mediante acciones antiestrogénicas como antiandrogénicas) (30).

5.4. COMPUESTOS ORGÁNICOS DE ESTAÑO

Son contaminantes orgánicos persistentes utilizados ampliamente en la agricultura como fungicidas y repelentes de roedores. Uno de los más ampliamente utilizados es el tributilo de estaño (TBT), cuya forma más habitual de contacto humano es a través de la ingesta de alimentos contaminados, fundamentalmente pescados, ostras y agua. Aunque sus efectos sobre la salud no están claramente demostrados se está estudiando su implicación en la aparición de trastornos reproductivos tanto en hombres como en mujeres y en el desarrollo de efectos adipogénicos (30).

5.5. PESTICIDAS

Un estudio reciente realizado en Reino Unido (33) ha puesto de manifiesto que aproximadamente 127 pesticidas (organofosforados, carbamatos y organoclorados fundamentalmente) tienen actividad disruptora endocrina.

La Azatrina es el pesticida que con más frecuencia se detecta en el agua que consumimos y ha demostrado alterar el sistema reproductivo cuando los animales son expuestos durante su fase de desarrollo (30).

Cabe destacar también dentro de este grupo el dicloro difenil tricloroetano (DDT). Un compuesto que, aunque en la actualidad su utilización está prohibida en la mayoría de países desarrollados tras la demostración de sus efectos adversos sobre la salud humana, sigue siendo detectado en muestras de tejido adiposo y leche materna por su almacenamiento en el tejido adiposo (30).

5.6. BIFENILOS POLICLORINADOS (PCBS)

Fueron considerados durante mucho tiempo sustancias con grandes beneficios por lo que se introdujeron en muchos ámbitos del desarrollo industrial. En los años 60 empezaron a surgir las primeras alertas acerca de su peligrosidad y en 1976 se prohibió en Europa su utilización en sistemas abiertos, quedando como única excepción los empleados en sistemas cerrados en uso en ese momento, que podrían seguir utilizándose hasta el final de su vida útil. Se han realizado varios estudios ambientales para valorar el alcance de su extensión y se ha visto que en algunos países como Escocia algunos tipos de pescado como el salmón tienen altos niveles de PCBs, siendo la vía alimentaria la principal fuente de exposición humana. Se sospecha que pueden tener consecuencias sobre la salud humana al actuar como disruptores endocrinos, fundamentalmente sobre las funciones hormonales del tiroides (15).

5.7. PARABENOS

Son un amplio grupo de compuestos utilizados en la industria cosmética y de aseo personal, por lo que las principales vías de contacto son la absorción cutánea o inhalación de compuestos que los contienen. Se ha demostrado la presencia de estos compuestos en la sangre materna tras haber utilizado productos de cuidado personal (PCPs), por lo que se debe advertir a las madres de los potenciales daños fetales surgidos del uso abusivo de estos productos, que incluyen alteraciones reproductivas en la descendencia, así como efectos obesógenos y mayor riesgo de desarrollar tumores hormono-dependientes en la madre (30).

| DISRUPTOR ENDOCRINO | FUENTES DE EXPOSICIÓN HUMANA |
|--------------------------------------|--|
| PCBs | Pintura, alimentos, plásticos, transformadores, aceites |
| Ftalatos | Pinturas, plásticos, envoltorios de alimentos, cosméticos, polvo |
| Retardantes de llama bromados | Materiales de construcción, equipos electrónicos, alimentos |
| Parabenos | Conservantes alimenticios y cosméticos |
| BPA | Botellas de agua, biberones, equipos electrónicos, alimentos |
| Filtros UV | Crema solar, colorantes industriales |
| Dioxinas | Productos obtenidos de procesos de combustión, alimentos |
| Pesticidas | Alimentos |

Tabla 1. Principales fuentes de exposición de los EDCs.

6. DISRUPTORES ENDOCRINOS Y ENFERMEDAD EN EL HOMBRE

Actualmente no hay demasiados estudios sólidos que confirmen la relación entre la exposición a disruptores endocrinos y el desarrollo de una determinada enfermedad en humanos. Como se ha comentado con anterioridad esto es debido a múltiples causas como la amplia lista de posibles EDCs existentes, su exposición en forma de mezclas, su bioacumulación, el posible retraso en la manifestación de sus efectos, las diferencias personales no solo en cuanto a exposición si no en cuanto a nuestro comportamiento frente a ellos, las diferencias químicas y estructurales entre los diferentes disruptores que dificultan la generación de un estudio base, la relativa novedad del tema y la dificultad para realizar estudios en humanos entre otros.

En 2008 la Sociedad de Endocrinología (organización a nivel mundial, con sede principal en Reino Unido) reunió a una serie de expertos para valorar los efectos de los EDCs sobre la salud humana, lo que llevó a la publicación de la **Declaración Científica de los EDCs** publicada en 2009, conocida como “**EDC-1**”. Actualmente ya se ha publicado la EDC-2, que recoge los avances realizados durante los 5 años siguientes a la publicación del anterior. Se han establecido cuatro grandes estrategias de investigación dentro del campo de la disrupción endocrina (21):

1. Estudios que describen las consecuencias de la exposición a EDC sobre el desarrollo y la fisiología, llevados a cabo en modelos celulares o animales.
2. Estudios que investigan los mecanismos de apoyo de estas patologías, como los cambios epigenéticos o las alteraciones en la expresión génica producidas por la exposición a los EDCs.
3. Estudios sobre humanos, fundamentalmente trabajo epidemiológico.
4. Investigaciones en humanos con una exposición ocupacional o aguda conocida a un compuesto químico concreto con actividad disruptora endocrina.

En todos los casos, las áreas más estudiadas y en las que más se ha avanzado incluyen la relación entre la exposición a EDCs y patologías como la obesidad, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, reproducción y algunos tipos de cáncer hormono-dependiente tales como mama o próstata (21). A continuación, se desarrollará de forma más detallada la evidencia científica que respalda dichas asociaciones. En los (**Anexos 1 y 2**) se presentan dos tablas resumen de los efectos que algunos EDCs han demostrado tener sobre el sistema reproductor masculino y femenino, tanto en estudios animales como epidemiológicos en humanos.

6.1. ALTERACIONES REPRODUCTIVAS

El desarrollo y función del sistema reproductor depende de las hormonas del eje gonadal, entre las que debe existir un equilibrio. La exposición a disruptores endocrinos con actividad hormonal (estrogénica, androgénica, anti-androgénica) modificaría dicho equilibrio y podría producir alteraciones reproductivas, especialmente si la exposición se produce en periodos del desarrollo altamente sensibles a las influencias hormonales, como puede ser la etapa embrionaria o la peripuberal. Entre las enfermedades reproductivas podrían incluirse por ejemplo los cambios en el balance de estrógenos durante el desarrollo embrionario que provocarían alteraciones en la formación de los folículos ováricos pudiendo dar lugar a desórdenes ováricos en la etapa adulta; la exposición prenatal a andrógenos, que se ha relacionado con el síndrome del ovario poliquístico (SOP) así como con trastornos de la diferenciación sexual; en el sistema reproductor masculino aparecen manifestaciones como criptorquidia, hipospadias y disminución de la calidad del espermatozoides (1); incluso se ha postulado que los cambios en el balance hormonal pueden estar relacionados con un mayor riesgo de aneuploidías (34).

A continuación se revisará en detalle los principales datos publicados hasta el momento que relacionan la exposición a disruptores endocrinos con diferentes alteraciones reproductivas, tanto en hombres como en mujeres.

6.1.1. Disminución de la calidad del espermatozoides.

La producción de espermatozoides ha disminuido significativamente en las últimas décadas según los datos de varios meta-análisis que han revisado la información publicada hasta el momento en la bibliografía, y esta disminución se ha asociado en muchos casos con una mayor infertilidad de causa masculina (35 y 36).

En este sentido, aproximadamente el 20% de los hombres jóvenes residentes en países europeos tienen concentraciones de espermatozoides por debajo del nivel de referencia de la OMS (14 millones/ml) y el 40% por debajo del nivel asociado con prolongación del tiempo de espera hasta conseguir el embarazo (37). Sin embargo en algunos casos estas afirmaciones han sido cuestionadas, en parte por la gran variabilidad de resultados obtenida en función de factores geográficos y cronológicos (15).

Desde el punto de vista etiológico se ha sugerido que la exposición a factores ambientales podría ser en parte la responsable de esta disminución. No obstante hay pocos datos que relacionen directamente ambos factores, a excepción de aquellos en los cuales se produjo una exposición accidental a determinados agentes tóxicos. En relación a esto, se ha visto que la gran exposición a dioxinas a consecuencia de un accidente industrial en Italia (Seveso) tiene relación con determinadas alteraciones espermáticas, teniendo en cuenta que el momento de la exposición al EDC puede tener impacto en el desarrollo de su consecuencia. Más concretamente, los hombres expuestos prepuberalmente mostraron una asociación inversa entre la calidad del espermatozoides (especialmente la motilidad) y la exposición a las dioxinas, mientras que los varones adultos expuestos mostraron unos niveles espermáticos normales o incluso aumentados (38).

A pesar de la falta de estudios epidemiológicos bien desarrollados, se ha tratado de establecer una correlación entre los niveles plasmáticos y/o urinarios de determinados compuestos y la calidad del esperma. Así por ejemplo, estudios realizados en hombres con exposición laboral al BPA han demostrado una disminución de la función sexual (disfunción eréctil, menor deseo sexual y satisfacción general con la vida sexual) en comparación a la población general no expuesta (39). Y en la misma línea, se ha postulado una relación inversa entre niveles urinarios elevados de este compuesto y el recuento espermático total (40).

De una manera similar, se ha intentado relacionar los niveles urinarios de ftalatos con alteraciones espermáticas, si bien las conclusiones de diversos estudios no son siempre las mismas. Por ejemplo, en un estudio clínico realizado en Massachusetts sobre varones en un rango de edad de entre 22 y 54 años que acudían a clínicas de fertilidad, se ha conseguido relacionar los niveles urinarios elevados de ftalatos con menor movilidad y concentración espermática por debajo del valor de referencia de la OMS (41 y 42) así como con mayores daños en el ADN (43). No obstante en otro estudio similar realizado en este caso entre varones jóvenes en Suecia (44) no se logró establecer dicha relación. Entre las hipótesis que se barajan para explicar dichas diferencias se ha incluido que puede que los hombres que acuden a una clínica de fertilidad presenten una susceptibilidad mayor a los tóxicos ambientales que la población general (19).

Por último, otra serie de estudios llevados a cabo entre trabajadores de zonas rurales en EEUU, con una elevada exposición a pesticidas no persistentes (organofosforados, carbamatos), han demostrado una menor calidad espermática en comparación con la población urbana de ciudades como Los Ángeles o Nueva York (45). Y al igual que en casos anteriores, se ha encontrado una relación entre las concentraciones urinarias de varios pesticidas y las alteraciones en la morfología, concentración o motilidad espermática en comparación con otros hombres en cuya muestra espermática estos parámetros estaban por encima de la media (46).

Es importante señalar que la mayor parte de los estudios que aquí se describen están basados en exposiciones durante la vida adulta. Una de las pocas excepciones sobre los efectos de la exposición durante la vida fetal sería la investigación llevada a cabo sobre las víctimas del accidente de Yuscheng (Taiwan) entre 1978-79, donde los afectados consumieron grandes cantidades de comida contaminada con PCBs. Se ha valorado la calidad del semen en los hombres expuestos, así como en los hijos de aquellas mujeres que habían consumido la comida contaminada durante el embarazo, encontrándose una disminución de la motilidad y del recuento espermático, así como un mayor número de formas anormales (47). Más recientemente, han surgido otros estudios que apoyarían dicha hipótesis. En este caso se relaciona la exposición prenatal a agentes contenidos en el tabaco (cadmio y mercurio entre otros) con la menor producción de espermatozoides (48).

6.1.2. Criptorquidia e hipospadias.

Criptorquidia se define como un trastorno del desarrollo que consiste en el descenso incompleto de uno o ambos testículos a través del canal inguinal hacia el escroto, proceso que depende de la concentración fetal de andrógenos para que se produzca de manera correcta. Es por esto que los EDCs con acción anti-androgénica y estrogénica tienen capacidad potencial de alterar el desarrollo de los órganos reproductores durante la etapa fetal (37).

La incidencia de esta patología ha ido en aumento en las últimas décadas, especialmente en los países occidentales tal y como se muestra en la (**Figura 11**). Si bien es cierto que la etiología de este aumento es desconocida, existen numerosos datos que apoyan la hipótesis de que la exposición a factores ambientales es, al menos en parte, la responsable de este aumento.

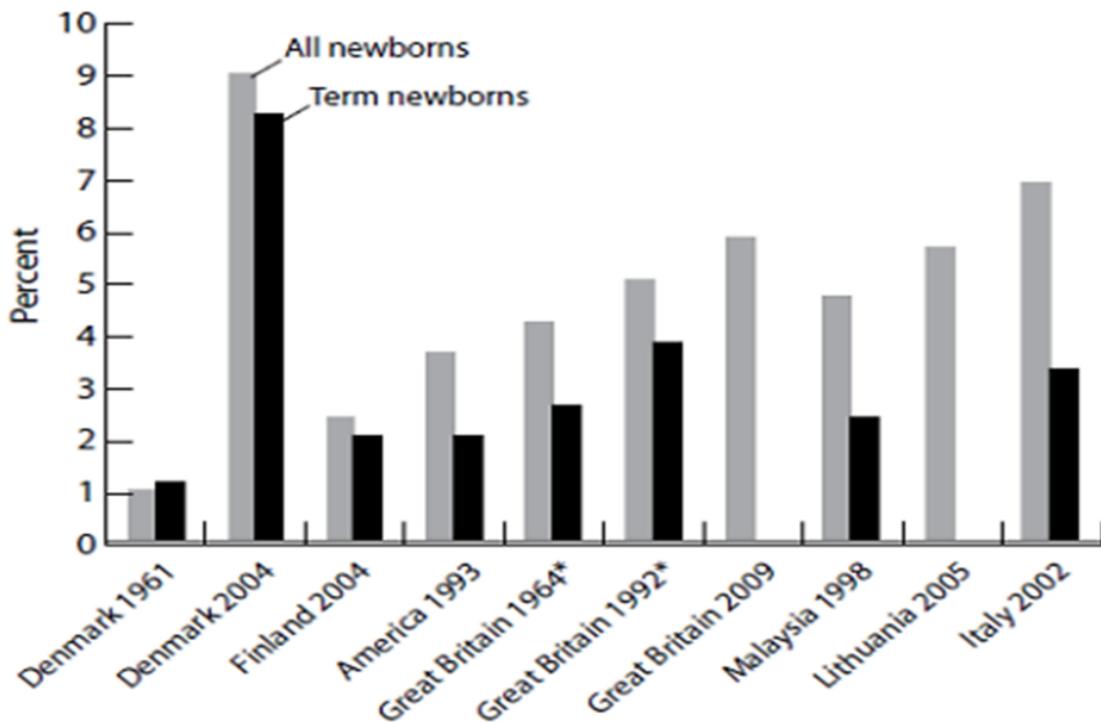


Figura 11. Aumento de la incidencia de criptorquidia en varios países entre los años 1961 y 2009. Tomado de (14).

Hay numerosos datos en la bibliografía que tratan de demostrar la relación entre la exposición a EDCs y la mayor incidencia de criptorquidia. Así por ejemplo se ha demostrado tal relación en hijos de padres expuestos a distintos tipos de pesticidas en el ámbito rural (agrario). Más concretamente, entre los hijos de madres con una mayor concentración urinaria o en leche materna de varios de los pesticidas persistentes se encontró una mayor incidencia de testículos no descendidos (49 y 50).

Por otro lado, pese a que no hay estudios concluyentes que establezcan una relación directa entre la exposición a ftalatos y la criptorquidia, sí que se ha relacionado indirectamente a través de otros parámetros como puede ser la distancia anogenital (DAG). **La distancia anogenital (DAG)**, definida como se muestra en la (**Figura 12**), es un biomarcador de la acción androgénica durante el desarrollo prenatal, que puede verse modificada por la exposición a compuestos con acción hormonal. Pese a su amplio uso en estudios en animales, en humanos no se han hecho todavía ensayos específicos debido a su dificultad, si bien se considera que puede tener un papel importante como biomarcador de exposición prenatal a EDCs. En este sentido, un estudio transversal llevado a cabo sobre hijos cuyas madres tenían elevados niveles urinarios de ftalatos en sangre, demostró que en estos niños la distancia anogenital era menor (considerado como un mayor grado de feminización). Si bien es cierto que estas alteraciones a veces son la manifestación de trastornos raros relacionados con la producción endógena de andrógenos, parece evidente una cierta relación entre la exposición prenatal a ftalatos y el acortamiento anogenital. Asimismo, se ha establecido una relación entre la DAG y una mayor prevalencia de trastornos como criptorquidia, hipospadias o menor calidad del semen y por tanto disminución de la fertilidad (51 y 52).

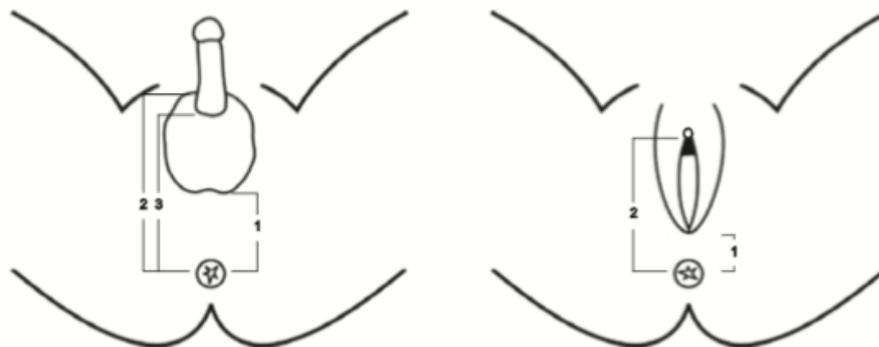


Figura 12. Diagrama que muestra los distintos marcadores anatómicos usados para medir la distancia anogenital (DAG). En el varón se mide desde el ano hasta el punto medio de la unión perineoescrotal (1), base anterior del pene (2) o base posterior del pene en la unión penescrotal (3). En las mujeres se mide desde el ano hasta la unión posterior de las comisuras (1) o al clítoris (2). Adaptado de (53).

La **hipospadias** es una anomalía congénita por la que el pene no se desarrolla de la manera usual. El resultado es que el meato urinario se localiza en algún lugar en la parte inferior del glande o tronco, o más atrás, como en la unión del escroto y pene. Junto con la criptorquidia, son las malformaciones congénitas más comunes en varones y su incidencia también parece ir en aumento, especialmente en Europa, Australia y EEUU (**Figura 13**). Ambas anomalías comparten factores de riesgo y están asociadas con una disminución de la fertilidad (54).

Algunos datos que relacionan la mayor incidencia de hipospadias con la exposición a disruptores endocrinos los encontramos por ejemplo en aquellos hijos de madres expuestas al DES (54). Por otro lado un metaanálisis reciente ha postulado también una relación entre la exposición prenatal a pesticidas en el ámbito ocupacional y un leve pero significativo incremento en el número de hipospadias detectado en la descendencia (55).

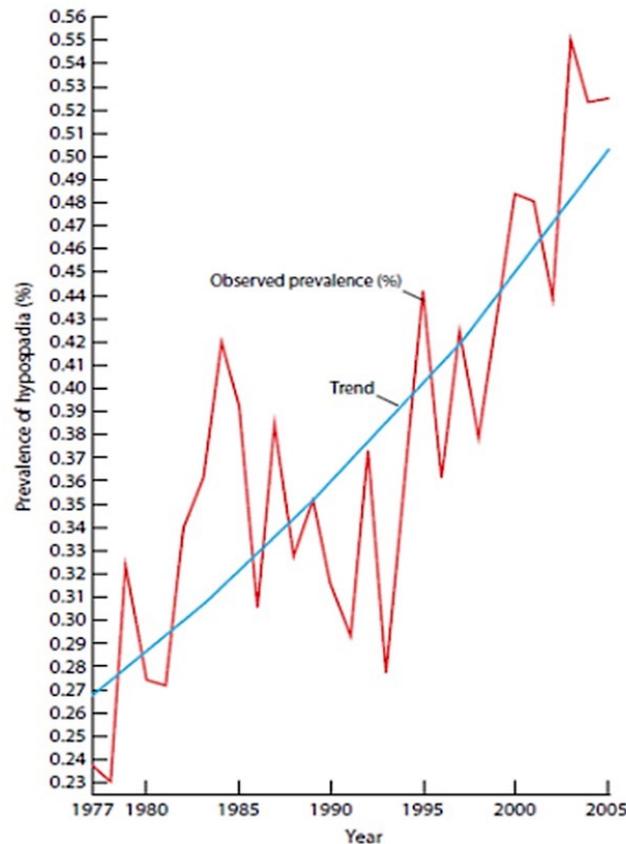


Figura 13. Aumento de la incidencia de hipospadias entre los años 1977-2005 en la población danesa. Tomado de (14).

Por último, el llamado **síndrome de disgenesia testicular** (TDS, del inglés Testicular Dysgenesis Syndrome) es una patología compleja que engloba el criptorquidismo, el hipospadias, la oligospermia y el cáncer testicular que se producen como consecuencia de una alteración del desarrollo testicular prenatal. Esta asociación puede indicar que dichas alteraciones son producidas como consecuencia de la exposición a disruptores endocrinos en un periodo determinado del desarrollo prenatal. La mayor parte de los estudios en este campo se han llevado a cabo en modelos animales, en los que parece haberse demostrado que la exposición prenatal a ftalatos disminuye los niveles de testosterona del feto y eso finalmente conlleva la aparición de estas patologías (56). Pese a que estos resultados podrían extrapolarse a los humanos, no hay todavía datos epidemiológicos sólidos que relacionen la exposición humana con este síndrome.

6.1.3. Alteraciones del ciclo menstrual y la ovulación.

Una de las consecuencias de los desbalances hormonales que los EDCs pueden producir son los cambios en el ciclo menstrual natural, que dependiendo de los factores alterados y su severidad puede conducir a mayor dificultad en la concepción. Se han realizado múltiples estudios en modelos animales o sobre células *in vitro* para intentar establecer relaciones de causalidad entre diferentes compuestos químicos con actividad disruptora conocida (dioxinas como TCDD, PCB, herbicidas como la atrazina, pesticidas como heptacloro o metoxicloro) e irregularidades del ciclo menstrual. Así por ejemplo, la exposición de una población de ratas al compuesto TCDD demostró inhibir la ovulación mediante ruptura folicular (57). De la misma manera, la exposición prepuberal a pesticidas resultó en una reducción dosis-dependiente de los óvulos liberados durante la edad adulta tras la estimulación de la ovulación (58). Por último, la exposición prenatal a xenoestrógenos se ha relacionado con ciclos estrales de mayor duración y/o irregulares y con una capacidad ovulatoria menor (59). La conclusión general de todos estos trabajos sería que los xenoestrógenos actúan modificando el ciclo menstrual. De la misma manera que las píldoras anticonceptivas utilizan hormonas para bloquear la ovulación normal, se ha propuesto que los disruptores endocrinos con propiedades estrogénicas podrían bloquear la ovulación si alcanzaran concentraciones suficientes (13), si bien es cierto que el efecto varía dependiendo del tipo de compuesto o de la dosis empleada.

En lo referente a estudios epidemiológicos sobre mujeres, uno de los primeros que aparecen en la bibliografía fue realizado en mujeres que consumían pescado del Lago Ontario (una de las zonas más contaminadas del planeta). En dicho estudio se consiguió establecer una relación directa entre el consumo de pescado contaminado, la exposición a PCBs y una marcada reducción de la duración del ciclo menstrual (60).

Desde entonces, diversos autores han intentado demostrar dicha asociación, si bien es cierto que las conclusiones en muchos casos han sido contradictorias en parte debido a la gran variedad de compuestos y al tipo de exposición.

Por citar algunos ejemplos, se ha descrito acortamiento de los ciclos menstruales en trabajadoras de la industria de fabricación de pilas; en un estudio llevado a cabo en California sobre mujeres con un elevado consumo de agua del grifo, que presentaban niveles urinarios elevados de productos clorados; o en mujeres chinas trabajadoras de la industria textil, donde se ha descrito una asociación entre niveles plasmáticos de DDT y un acortamiento de la edad de la menarquia así como de los ciclos menstruales (61).

Por otro lado, hay también estudios que relacionan la exposición a compuestos químicos con alargamiento del ciclo menstrual, como en el caso de las mujeres del accidente de Seveso, en las cuales la exposición a dioxinas parece haber provocado ciclos menstruales más largos, así como con otras alteraciones uterinas como fibromas (62). De una manera similar, un estudio epidemiológico llevado a cabo sobre más de 3000 mujeres residentes en granjas y zonas rurales de Carolina del Norte demostró una correlación entre las concentraciones elevadas de pesticidas en sangre y ciclos menstruales más largos (36-42 días) y/o irregulares (>43 días) (63).

6.1.4. Endometriosis.

La endometriosis es una enfermedad basada en el crecimiento aberrante de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera del útero, principalmente en ovarios, intestino, recto o vejiga, pudiendo causar dolor y sangrado durante determinados periodos del ciclo menstrual e incluso infertilidad. Si bien es cierto que su etiología es múltiple, es sabido que los estrógenos son en parte responsables de su aparición. De hecho, la base de su tratamiento trata de suprimir la síntesis estrogénica para inducir la atrofia de los implantes endometriósicos e interrumpir así su estimulación y sangrado.

Debido al papel de los estrógenos en la etiología de esta enfermedad, se ha propuesto que la exposición a xenoestrógenos podría tener una implicación importante en el desarrollo y/o perpetuación de esta enfermedad (13).

Existen numerosas evidencias en modelos animales que apoyan esta asociación. Un estudio realizado sobre primates expuestos a dioxinas consiguió establecer que la exposición crónica a estos compuestos se relaciona directamente con un incremento significativo en la incidencia de endometriosis (64). Y similares conclusiones se han obtenido en modelos con roedores que han sido tratados con diferentes compuestos tales como dioxinas, pesticidas (DDT) o algunos PCBs (65). Por último, recientemente también se ha demostrado en roedores que la exposición materna a dioxinas durante la gestación aumenta la incidencia de endometriosis en su descendencia, así como un fenotipo de resistencia a la progesterona (66).

Algunos estudios muestran un riesgo incrementado de desarrollar endometriosis en mujeres que habían tomado anticonceptivos orales previamente, mientras que aquellas que lo estaban tomando en ese momento tenían menos riesgo de padecerla (67).

Pese a los datos obtenidos de modelos animales, no disponemos de evidencias epidemiológicas claras en humanos, ya que la mayor parte de los estudios publicados contienen datos que podrían ser considerados circunstanciales como por ejemplo que la mayor parte de ellos están hechos en mujeres con problemas de fertilidad y/o ginecológicos. Pese a estas limitaciones metodológicas, la conclusión general sería que en aquellas mujeres donde encontraron niveles más elevados de PCBs, dioxinas o ftalatos la incidencia de endometriosis fue mayor (68).

En la misma línea, se ha demostrado que la incidencia de endometriosis es mayor en países con una mayor contaminación por dioxinas, como Bélgica, sin embargo este hecho podría ser explicado por muchos otros factores o características de la población belga (69).

Por último, un estudio prospectivo llevado a cabo en las hijas de mujeres que habían sido tratadas con DES durante la gestación, ha demostrado una mayor incidencia de endometriosis respecto a la población general, lo que sugiere que la exposición prenatal a disruptores endocrinos también puede ejercer un importante papel sobre esta patología (70).

6.1.5. Síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Se trata de un síndrome heterogéneo caracterizado por anovulación persistente, oligo o amenorrea, hiperandrogenismo y una apariencia poliquística del ovario en la ultrasonografía (71). Es una importante causa de disminución de la fertilidad y se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo II. Aunque su patogenia no está bien establecida, hay evidencia que sugiere la implicación tanto de fenómenos ambientales como genéticos en su aparición (72).

Hasta el momento hay sólo algunos estudios epidemiológicos que relacionen la aparición de esta patología con la exposición a disruptores endocrinos. De todos, cabría destacar un estudio realizado en mujeres diagnosticadas de SOP que acudían a consulta a un hospital y a las que se decidió medir los niveles de bisfenol A en sangre, encontrándose una correlación positiva entre ambas variables (73). No obstante, otros autores atribuyen esta relación al hecho de que las mujeres con SOP tienen niveles de andrógenos más elevados en sangre, y esto se relaciona a su vez con la disminución del aclaramiento de este compuesto (74). Asimismo, existen datos que revelan niveles de BPA en el líquido amniótico 5 veces superiores a los que podemos encontrar en el resto del cuerpo, lo que sugiere una importante exposición prenatal al disruptor (75). En cualquier caso se requieren muchos más estudios para confirmar una posible implicación de los EDCs en la aparición del SOP.

Por otro lado, en individuos susceptibles genéticamente se ha visto que los componentes de la dieta pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Los productos finales de la glicación avanzada (AGEs, del inglés Advanced Glycated End-products) se producen en situaciones de estrés oxidativo o hiperglucemia, pero también pueden ser ingeridos a través de alimentos procesados a altas temperaturas o muy ricos en proteínas. Dichos compuestos pueden promover la resistencia a la insulina en tejidos periféricos y sus niveles aparecen elevados en mujeres diagnosticadas de SOP, relacionándose directamente con los niveles séricos de andrógenos (71). Las mujeres con SOP y resistencia a la insulina presentan niveles elevados tanto de AGEs séricos como de su receptor específico, sugiriendo un efecto directo de estos compuestos en la función ovárica (76). Además se han podido relacionar con el número de oocitos y las tasas de embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (77). Este aspecto es especialmente importante ya que el porcentaje de AGEs obtenidos exógenamente puede reducirse con las pertinentes modificaciones de la dieta que conllevan una disminución tanto del estrés oxidativo como de los niveles de testosterona sérica (78).

6.1.6. Efectos sobre la fertilidad.

En la mayoría de los países europeos las tasas de natalidad han disminuido drásticamente hasta encontrarse por debajo del nivel de reemplazamiento, es decir que los nacimientos actuales no podrán reemplazar a la población. Esta disminución se debe principalmente a cambios socioeconómicos, pero también es causada por la mayor dificultad para concebir. Se estima que existe entre un 3.5% y un 17% de parejas que acuden a consulta por incapacidad de concepción, sin causa aparente que justifique esa infertilidad tras el estudio pertinente de ambos individuos (79).

Se ha sugerido que la exposición paterna y/o materna a disruptores endocrinos podría ser una de las causas que justifiquen dicho aumento, ya que tal y como se ha comentado a lo largo de esta memoria, su exposición se ha asociado con diversas alteraciones como disminución de la calidad del esperma, aneuploidias, o incorrecta formación de los folículos ováricos.

En general, la mayor parte de los artículos científicos publicados relacionan la exposición a compuestos organoclorados con una disminución de la fertilidad, tanto en hombres como en mujeres. Y lo mismo ocurre con los trabajadores de zonas rurales y/o agrícolas, donde la exposición ambiental a pesticidas es elevada (61).

Una de las posibles causas que podría explicar este descenso serían las alteraciones en la concentración de gonadotropinas y hormonas gonadales, lo que implicaría fallos en la gametogénesis y ciclos anovulatorios en la mujer (80).

El fallo ovárico prematuro (cese de la función ovárica normal antes de los 40 años) ocurre en aproximadamente el 1% de las mujeres en edad reproductiva. A pesar de que su etiología es desconocida, se ha señalado como uno de los factores de riesgo el tabaco, el cual contiene una gran variedad de sustancias con capacidad de disrupción endocrina. Más concretamente, la exposición de mujeres al humo del tabaco se ha relacionado con disminución de la fertilidad, menor tasa de éxito en procedimientos de fecundación in vitro, disminución de la reserva ovárica, menopausia temprana y aumento de la tasa de abortos (19).

Por último, otra de las claras evidencias entre la exposición a contaminantes ambientales y disminución de la fertilidad la encontramos en las hijas de las mujeres sometidas a tratamiento con DES. En un gran número de casos se presentaron alteraciones del tracto reproductor femenino (cambios en la forma del útero y el cérvix) que podrían condicionar un mayor riesgo de desarrollo de embarazos ectópicos, abortos, partos pretérmino e incluso infertilidad (81).

6.1.7. Alteraciones en el desarrollo del embarazo.

Dado que determinados compuestos organoclorados atraviesan la placenta y llegan a la circulación embrionaria, se ha asociado su presencia con alteraciones en el desarrollo normal del embarazo, entre las que podría incluirse embarazos pre-término, abortos espontáneos, retrasos en el crecimiento intrauterino o incluso preeclampsia (82).

En relación a los embarazos pre-término, su incidencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas en la mayor parte de los países desarrollados. Hay varios datos en la literatura que relacionan la exposición a pesticidas organofosforados y a metales con el embarazo pretérmino, si bien los datos no son concluyentes y es necesario realizar estudios más específicos (82).

Respecto a los abortos espontáneos, una de las primeras relaciones recogidas en la bibliografía se refiere a la década de los 50. En este tiempo, mujeres turcas fueron expuestas accidentalmente a hexaclorobenceno, un pesticida organoclorado, a través de la ingesta de alimentos contaminados. Dicha exposición resultó en un incremento de los casos de abortos espontáneos en dicha población de mujeres frente a las no expuestas (83).

Más recientemente, un estudio llevado a cabo en mujeres que habían sufrido al menos 3 abortos en el primer trimestre de gestación determinó que en estas mujeres los niveles de bisfenol A en sangre eran significante mayores a las mujeres con embarazos a término (84). De una manera similar, en otro trabajo se ha publicado que más del 20% de mujeres con abortos de repetición tienen concentraciones de pesticidas organoclorados elevadas en comparación a las mujeres control (85).

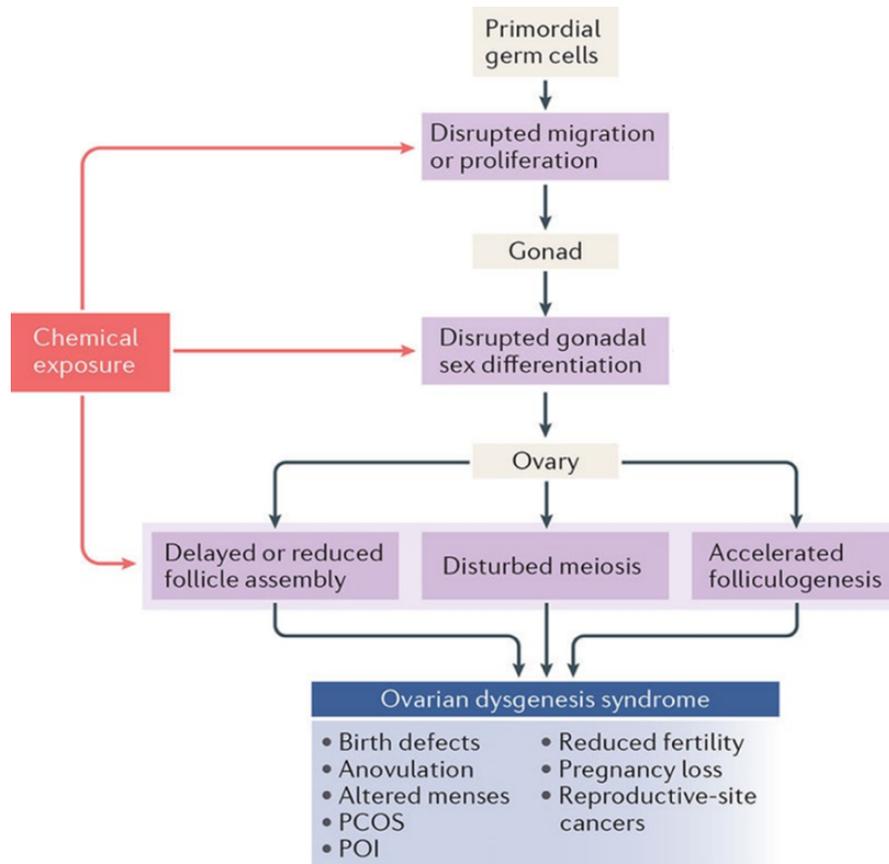


Figura 14. Implicaciones de los contaminantes ambientales sobre la enfermedad reproductiva ovárica. Las alteraciones del balance hormonal durante la diferenciación sexual pueden ser la causa de múltiples patologías ginecológicas durante la etapa adulta. El ovario es particularmente sensible a los efectos de los disruptores endocrinos, especialmente en cuatro puntos clave del desarrollo. 1) diferenciación gonadal; 2) división meiótica; 3) foliculogénesis; 4) selección folicular. Modificado de (86).

6.1.8. Efectos sobre la relación de sexos.

En los últimos años se ha descrito en varios países un aumento del nacimiento de niñas frente al de niños, hecho que se puede observar de forma más llamativa en la población de Seveso, cuyos habitantes fueron expuestos a niveles elevados de dioxinas tras sufrir un accidente (87). No se ha podido establecer una causa definitiva para este hecho, pero se especula con la posibilidad de que sea la exposición a compuestos xenoestrogénicos los que alteren la relación entre ambos sexos.

6.1.9. Pubertad adelantada.

Durante el último siglo se ha observado una disminución de la edad de menarquia en todos los grupos étnicos y socioeconómicos (desde los 16-17 años hasta menos de 13 de media). La pubertad adelantada se ha asociado con mayor prevalencia de determinadas enfermedades como la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y algunos tipos de cáncer, fundamentalmente de mama y del tracto reproductivo. Entre las causas que se han propuesto para explicar este fenómeno encontramos causas genéticas, o un incremento en la prevalencia de la obesidad. Es conocido que múltiples factores nutricionales influyen en el desarrollo puberal, sin embargo a pesar del importante crecimiento del IMC global en la población infantojuvenil, este aumento de grasa corporal general no justifica el importante adelantamiento de la menarquia. Es por esto que varios autores han postulado ya que los factores medioambientales podrían tener un papel clave en la explicación de la pubertad precoz (88).

En este sentido, en modelos animales tanto de roedores como de primates se ha demostrado que la exposición prenatal o durante la etapa prepuberal con agonistas del receptor de estrógenos provoca un adelantamiento de la pubertad, al aumentar la actividad de las neuronas Kiss-1 y por tanto provocar una activación temprana del centro generador de pulsos hipotalámico (neuronas liberadoras de GnRH), lo que se conoce como pubertad precoz de origen central (89).

En humanos, se han realizado varios estudios prospectivos para evaluar la relación entre la pubertad precoz y la exposición a disruptores endocrinos. Hay varios ejemplos en niños que parecen evidenciar la relación entre la exposición prepuberal a xenoestrógenos y la aparición de signos compatibles con la pubertad como ginecomastia, crecimiento del pene, telarquia prematura o menarquia temprana. Estas exposiciones incluirían casos como el de un niño que a través del contacto tópico de cremas que contenían testosterona comenzó a desarrollar signos de virilización; la aparición precoz de telarquia (6-7 años) en una población de niñas de Puerto Rico que habían consumido productos ricos en soja en el colegio; o desarrollo de ginecomastia en un grupo de niños del Norte de Italia que habían estado expuestos a grandes concentraciones de xenoestrógenos a través de la dieta. En todos los casos mencionados cuando cesó el contacto con tales productos desaparecieron los síntomas asociados (88).

En la misma línea de las observaciones anteriores, varios estudios se han centrado en el hecho de que en un grupo de niñas traídas a países occidentales desde países en vías de desarrollo hay una mayor incidencia de pubertad temprana (90). Se ha sugerido que la causa fundamental para este hecho podría estar relacionada con factores nutricionales. Al ser estos más favorables en el nuevo ambiente se produce una rápida recuperación del crecimiento que adelanta todos los procesos del desarrollo. Sin embargo cuando se realizaron análisis de sangre en estas niñas, se comprobó que tenían niveles significativamente más elevados del metabolito DDE que la población originaria del lugar, lo cual sugiere que la exposición precoz a estos compuestos estrogénicos podría ser la causa de esta pubertad precoz (91).

6.1.10. Alteraciones neuroendocrinas.

El sistema neuroendocrino sirve como enlace entre el cerebro y los sistemas endocrinos periféricos, siendo una diana llamativa para los EDCs. Este sistema se encarga del control de múltiples funciones corporales como la reproducción, el crecimiento, el metabolismo, la osmoregulación y el balance energético entre otros. Este apartado se centrará en las implicaciones que una posible acción neuroendocrina de los EDCs puede tener sobre la reproducción.

El hecho de que las células hipotalámicas neuroendocrinas encargadas de secretar GnRH se encuentren en la base del cerebro, siendo difícilmente accesibles, y de que estas hormonas no se liberen en cantidades suficientes como para poder ser detectadas en sangre periférica complican mucho la realización de estudios en humanos que relacionen la exposición a EDCs con un efecto sobre el sistema neuroendocrino. Si la sensibilidad de la pituitaria a las hormonas hipotalámicas está alterada será imposible distinguir una alteración primaria o secundaria (alteración del hipotálamo o la pituitaria) de un efecto de los EDCs, por lo que se necesitan estudios en animales o *in vitro* para establecer relaciones directas (19).

Las regiones hipotalámicas que controlan la reproducción se desarrollan en gran parte gracias a los efectos ejercidos por las hormonas esteroideas endógenas durante las primeras etapas del desarrollo embrionario. De forma simplificada podríamos afirmar que el cerebro de los mamíferos se feminiza debido a la acción del estradiol y la testosterona producida por los ovarios en desarrollo, mientras que en el caso de los hombres es la ausencia de exposición a estas hormonas la que permite la masculinización. Por tanto podemos entender que el desarrollo de enfermedad reproductiva en los adultos puede tener su origen en una alteración del desarrollo del sistema neuroendocrino durante periodos críticos de la diferenciación sexual.

Esto supone una importante diana para los EDCs y de hecho se ha investigado ampliamente la implicación de los PCBs, fitoestrógenos, algunos fungicidas, pesticidas y otros xenobióticos en las alteraciones de la diferenciación sexual cerebral (19). Como ejemplo, estudios hechos en ratones expuestos en la etapa perinatal a bisfenol A han demostrado que este compuesto es capaz de modificar el desarrollo de determinadas zonas del cerebro implicadas en la diferenciación sexual del sistema nervioso central, más concretamente en el núcleo anteroventral periventricular (AVPV), que es donde se localiza la población de neuronas dimórficas tirosina hidroxilasa (TH) implicadas en la generación del pico de LH responsable de la ovulación (**Figura 15**).

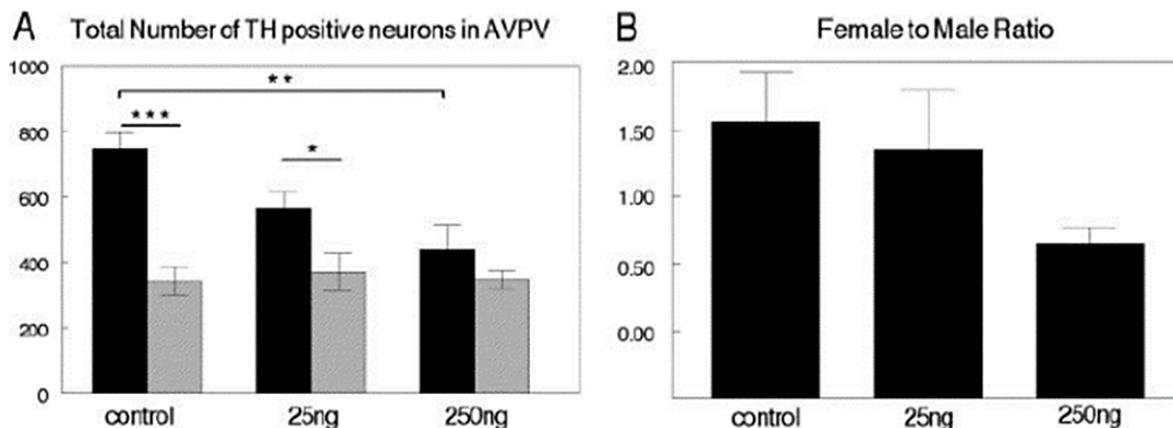


Figura 15. Efectos del tratamiento perinatal con bisfenol A sobre la población de neuronas dimórficas implicadas la diferenciación sexual del SNC. El bisfenol A produce una disminución del número de neuronas TH y esto provoca una “masculinización” en el patrón de diferenciación sexual del SNC. TH: Tirosina Hidroxilasa; AVPV: Núcleo anteroventral periventricular Tomado de (92).

6.2. CÁNCER HORMONO-DEPENDIENTE

El cáncer de tipo hormono-dependiente es una enfermedad de origen multifactorial que englobaría tumores de mama, endometrio, ovario, próstata, testículo o tiroides. Por supuesto en la aparición y desarrollo de este tipo de cáncer juegan un papel crucial las hormonas esteroideas.

En los países más desarrollados, se ha visto un aumento de la incidencia que correspondería, en parte, a cambios en el estilo de vida y al aumento de factores de riesgo. Cuando se analizan en profundidad estos factores, sólo consiguen explicar entre un 25 y un 50% de los casos, por lo que recientemente está cobrando una gran importancia la consideración de los factores medioambientales a la hora de explicar el incremento en el número de casos detectados en las últimas décadas (21).

6.2.1. Cáncer de próstata.

El cáncer de próstata es uno de los más frecuentes en hombres tanto en Europa como en Asia, y su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas.

Dado que la próstata es una estructura que depende tanto de los andrógenos como de los estrógenos para regular su desarrollo, es lógico pensar que las alteraciones del balance hormonal pueden contribuir notablemente a la aparición de la enfermedad (21). Más concretamente, se ha postulado que la exposición prenatal a xenoestrógenos altera el desarrollo de la glándula y sensibiliza al tejido para desarrollar una hiperplasia e incluso cáncer durante la etapa adulta (93).

Existe evidencia importante en modelos animales para relacionar compuestos concretos con capacidad disruptora con el desarrollo o progresión del cáncer de próstata (94).

- El Bisfenol A es capaz de inducir cambios en los patrones de diferenciación, proliferación celular y en el tamaño de la próstata, lo que probablemente condiciona un aumento del riesgo de desarrollar cáncer (95).
- La exposición al DES ha sido asociada con aumento de casos de anormalidades prostáticas, incluyendo las neoplasias escamosas (96).
- Los filtros UV, que podemos encontrar en cremas protectoras solares, han demostrado alterar el desarrollo y la expresión génica de la glándula prostática en estudios realizados sobre roedores (97).
- La Vinclozolina, un fungicida con actividad antiandrogénica, demostró reducir el tamaño de la próstata. Cuando la exposición se produce antes del nacimiento es capaz de generar una mayor susceptibilidad al desarrollo de prostatitis en las siguientes 4 generaciones de animales (96).

En la población humana existen estudios epidemiológicos que intentan relacionar el incremento del número de casos de cáncer de próstata con la exposición a determinados compuestos medioambientales. Más concretamente se ha relacionado con la exposición a pesticidas, PCBs, y a algunos metales pesados. Los mecanismos de acción propuestos implican cambios en la expresión de receptores esteroideos, cambios epigenéticos y/o alteraciones de la actividad enzimática esteroidea, lo que puede alterar la incidencia, progresión y mortalidad del cáncer de próstata (98 y 99).

Sin embargo, pese a estas evidencias no se han podido establecer relaciones directas entre los EDCs y el desarrollo de cáncer de próstata en humanos.

6.2.2. Cáncer testicular.

Al igual que el resto de tumores hormono-dependientes, el cáncer de testículo ha aumentado su incidencia en las últimas décadas con importantes diferencias entre países e incluso regiones, siendo bastante superiores las cifras de países industrializados. Se trata de un tumor que suele afectar sobre todo a hombres jóvenes, y se ha propuesto que puede tener un origen fetal, viéndose influenciado por las hormonas maternas (100).

En relación a los estudios epidemiológicos que relacionan esta patología con la exposición a disruptores endocrinos, podríamos citar aquellos hechos en los hijos de las mujeres expuestas al DES, en los que se observó una mayor incidencia de este tipo de tumor en comparación a la población control (101). Más recientemente se ha publicado otro estudio llevado a cabo entre pacientes diagnosticados de cáncer de testículo, que de nuevo relaciona el papel de las hormonas esteroideas con la etiología de esta enfermedad. En concreto, sugiere que el aumento de andrógenos durante la etapa perinatal o bien en la pubertad supone un factor protector frente al desarrollo del cáncer (102).

Otro estudio epidemiológico en pacientes trató de establecer la relación entre el cáncer y los efectos de la exposición prenatal a contaminantes orgánicos persistentes, midiendo las concentraciones en sangre tanto en los pacientes como en sus madres. Pese a que no fue posible establecer una relación con los niveles encontrados en los afectados, sí que se encontró que sus madres que tenían niveles más elevados de PCBs, lo que sugiere un efecto prenatal sobre el origen del cáncer testicular asociado a la exposición de este tipo de compuestos (103).

En definitiva, parece que los EDCs podrían tener un papel en la etiología del cáncer testicular. No obstante, aún no disponemos de datos sólidos que nos permitan determinar con exactitud si este aparente incremento se debe a cambios en las condiciones del estilo de vida, a un desbalance hormonal o a otras causas aún por determinar.

6.2.3. Cáncer de mama.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente entre mujeres de países desarrollados según datos de la OMS. Se estima que 1 de cada 8 mujeres desarrollará este tipo de tumor en su vida. En España, la incidencia anual se sitúa por encima de los 25.000 nuevos casos según el Instituto Nacional de Estadística (INE), siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, seguido del cáncer de colon y de pulmón.

Cuando se analizan en profundidad los factores de riesgo, hay un dato común a prácticamente todos, la mayor exposición a estrógenos naturales o de síntesis, especialmente en etapas clave como el desarrollo prenatal o la etapa puberal. Desde que Beatson demostrase por primera vez en el año 1896 que la ovariectomía inhibía el crecimiento de tumores mamarios en mujeres, numerosos estudios han corroborado este hecho (104). Y precisamente debido al papel que juegan los estrógenos en la etiología de este tipo de tumores, la implicación de los disruptores endocrinos en su producción ha sido ampliamente estudiada. Se recogen a continuación algunos de los resultados obtenidos tanto en modelos animales como en estudios epidemiológicos que relacionan la exposición a algunos de los EDCS más comunes con la carcinogénesis mamaria (**Figura 16**).

- a) **DIOXINAS.** Son los disruptores que han demostrado tener una mayor asociación con el cáncer de mama. Actúan a través del receptor aril-hidrocarburo y promueven una disminución de la actividad transcripcional mediada a través del ER α . En ratas, se ha demostrado que la administración prenatal de una única dosis de estos compuestos es suficiente para provocar cambios en el patrón de diferenciación mamaria (105). En estudios hechos en las mujeres de Seveso se ha demostrado una correlación entre los niveles de dioxinas en sangre y el riesgo de cáncer de mama (106).
- b) **PESTICIDAS (DDT/DDE).** Pese a que su uso está prohibido en Europa desde 1986, se trata de un contaminante persistente que aún es posible detectar tanto en el ambiente como en tejido adiposo e hígado de animales y también de humanos que hayan estado expuestos. Si bien existen algunas publicaciones que relacionan la exposición a DDT con un mayor riesgo de cáncer de mama, no se han obtenido evidencias significativas (107).

La principal razón podría ser porque normalmente estos son estudios de casos y controles que miden la exposición a un único compuesto en el momento del diagnóstico del cáncer de mama, lo que proporciona resultados incompletos y poco fiables. Un estudio prospectivo llevado a cabo sobre mujeres jóvenes en la década de los 70 permitió relacionar la exposición a este compuesto con un aumento de hasta 5 veces del riesgo de desarrollar cáncer de mama en la edad adulta (108). Estos datos sugieren que la exposición al p,p'-DDT en edades tempranas podía ser una causa de aumento de riesgo de cáncer de mama en la edad adulta.

- c) FTALATOS.** Son sustancias estrogénicas que tienen capacidad para actuar a muy bajas concentraciones, promoviendo la proliferación celular y por tanto la tumorigénesis a través de vías de señalización como la PI3K/Akt (109). Hasta la fecha no se han publicado estudios en humanos concluyentes que relacionen los ftalatos y el riesgo de cáncer de mama, si bien es cierto que su uso se ha relacionado directamente con endometriosis, y ésta a su vez con cáncer de ovario y endometrio. Dado que este tipo de tumores comparten numerosos aspectos con el cáncer de mama, parece claro que debe existir una relación (110).
- d) BISFENOL A.** Se trata de un compuesto con capacidad de unirse a ambos receptores estrogénicos y por tanto de modificar la respuesta de los tejidos hormono-dependientes, entre ellos la glándula mamaria. La capacidad del bisfenol A de inducir cambios en el desarrollo mamario ha sido ampliamente demostrada en modelos animales. Así por ejemplo aumenta la sensibilidad a las hormona esteroideas endógenas así como el número de receptores; estimula la proliferación de los botones de crecimiento del árbol ductal, causando lesiones hiperplásicas e incluso carcinoma *in situ*; o sensibiliza a la glándula mamaria frente a otros carcinógenos (111). Asimismo, en estudios de expresión génica *in vitro* llevados a cabo sobre células tumorales aisladas de biopsias de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, se ha demostrado que el tratamiento con este compuesto induce un patrón de expresión génica relacionado con una mayor agresividad y capacidad de metastatización (112).
- e) DIETILBESTROL (DES).** Existen evidencias directas que relacionan la exposición prenatal al DES y la mayor incidencia del cáncer de mama. En las hijas de aquellas mujeres tratadas con DES, que actualmente tienen más de 40 años se puede apreciar una incidencia de cáncer de mama 2,5 veces mayor que en la población normal de la misma edad, lo que sugiere que la exposición prenatal a estrógenos sintéticos puede jugar un papel importante en el desarrollo de neoplasias mamarias (113).
- f) PCBs.** La exposición a PCBs también se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama. Así lo demuestra un estudio en el que se analizaron las muestras de suero de pacientes obtenidas en el momento de dar a luz entre los años 1959-1967, en busca de concentraciones significativas de determinados PCBs. Aquellas mujeres que habían desarrollado un tumor mamario, eran las que presentaban niveles más elevados de estos compuestos en sangre 50 años antes, lo que demuestra

que la exposición temprana a PCBs podría tener un efecto directo sobre el riesgo de desarrollar cáncer mamario (114).

g) TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS). Un meta-análisis reciente de los diversos estudios publicados en relación a la THS concluye que el uso de terapia hormonal basada en estrógenos se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama, y similares conclusiones se han obtenido para la terapia hormonal combinada (estrógenos-progestágenos) (115).

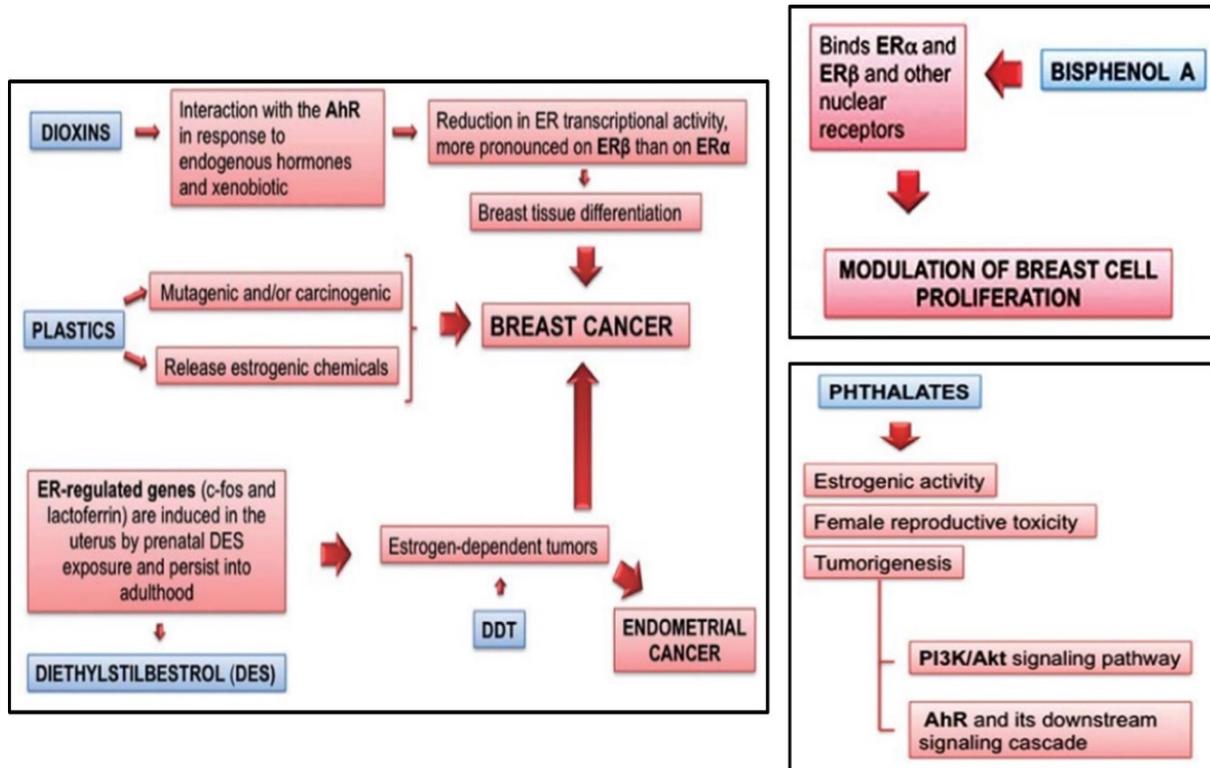


Figura 16. Representación esquemática de los principales mecanismos que relacionan la exposición a disruptores endocrinos (dioxinas, DES, DDT, ftalatos y bisfenol A) con la carcinogénesis mamaria. Modificado de (116).

6.3. SÍNDROME METABÓLICO: OBESIDAD, DIABETES Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El **síndrome metabólico** se define como una entidad patológica que se caracteriza por niveles elevados de presión arterial, hiperglucemia, hipertrigliciridemia, bajas concentraciones de HDL y demasiada grasa en el área abdominal. Todos estos factores contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular, y se ha propuesto que debe existir un mecanismo subyacente común para todos ellos.

La obesidad se define según la OMS como un IMC ≥ 30 en adultos y considera que un niño es obeso cuando se encuentra por encima de dos desviaciones típicas de la mediana de crecimiento infantil establecida para su edad. La prevalencia de la obesidad ha crecido exponencialmente en los países desarrollados y está empezando a ser un problema de salud también en los

países en vías de desarrollo. En 2016 más de 1900 millones de adultos y de 340 millones de niños y adolescentes de entre 5 y 19 años presentaban sobrepeso. En la etiología de la obesidad intervienen principalmente los cambios en el balance energético así como a una predisposición genética. Sin embargo este incremento también coincide con un aumento del uso y distribución de compuestos químicos industriales, algunos de los cuales se ha sugerido que podrían estar implicados en esta patología (117). En este sentido, algunos autores han acuñado el término “**obesógenos**” para referirse a aquellas moléculas que regulan inapropiadamente el metabolismo lipídico y la adipogénesis promoviendo la obesidad. Algunos de los principales estudios en este campo de investigación se recogen en una revisión reciente (118).

En general, los obesógenos pueden actuar a través de cuatro mecanismos diferentes (**Figura 17**):

- Generando cambios en las vías de señalización responsables de la formación del tejido adiposo a partir de células mesenquimales.
- Promoviendo la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos maduros, y por tanto aumentando el tejido adiposo.
- Alterando patrones neuronales relacionados con los centros del apetito y la saciedad.
- Modificando la sensibilidad a la insulina de los tejidos.

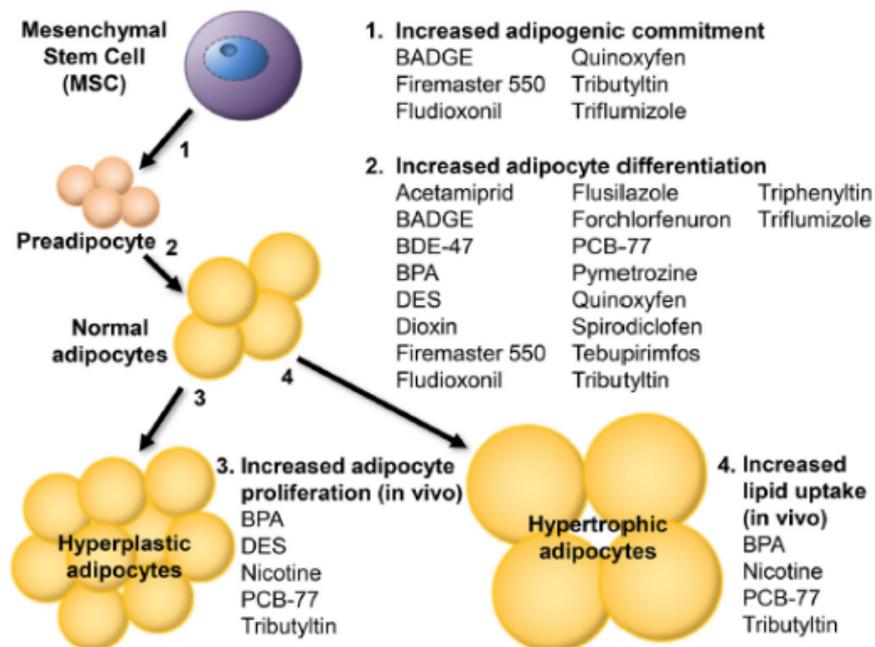


Figura 17. Principales mecanismos de acción de los obesógenos ambientales. **1)** Aumentando la diferenciación de las células MSC hacia adipocitos; **2)** Promoviendo la diferenciación de pre-adipocitos a adipocitos maduros; **3)** Aumentando la sensibilidad a la insulina y promoviendo hiperplasia de adipocitos; **4)** Aumentando el almacenamiento de lípidos. Tomado de (118).

Una de las primeras asociaciones entre disruptores endocrinos y obesidad la encontramos en la población expuesta durante el desarrollo embrionario a DES, que presentaba tasas de obesidad más elevadas que la población normal. Este hecho ha sido demostrado también en ratones, en los que la exposición intra-útero a dicho compuesto supuso alcanzar un mayor peso corporal en la etapa adulta, asociado además a un mayor porcentaje de grasa abdominal (119).

Otro claro ejemplo de obesógeno ambiental sería el bisfenol A. En estudios *in vitro* que utilizaban preadipocitos expuestos a BPA se demostró su capacidad para producir acumulación lipídica al acelerar el proceso de diferenciación a adipocitos maduros (120).

Existe también evidencia experimental acerca de que algunos receptores nucleares, específicamente el PPAR γ , pueden ser dianas de los EDCs, especialmente de compuestos como la tributilina (TBT) ampliamente utilizada en la industria y agricultura, que es capaz de actuar como agonista de dicho receptor (121). Determinados estudios realizados sobre ratones han demostrado que la TBT es capaz de inducir diferenciación de los adipocitos *in vitro* y aumentar la masa grasa *in vivo* mediante la activación de los PPAR γ (122).

Otra de las patologías cuya incidencia ha ido en aumento es la diabetes. La OMS publicó en 2016 por primera vez un artículo sobre la diabetes que demostraba que el número de adultos que viven con la enfermedad se ha cuadruplicado desde 1980, considerándose por tanto una pandemia emergente que supone una preocupación importante en lo referente a la salud mundial (2). Recientemente se ha abierto un nuevo campo de investigación que intenta relacionar la exposición a compuestos medioambientales con esta patología. Más concretamente, estudios realizados en animales sugieren que determinados disruptores son capaces de alterar la fisiología pancreática, afectando tanto a la secreción de insulina como a la de glucagón, y por tanto produciendo cambios en la regulación del metabolismo lipídico y glucémico (19).

Así por ejemplo se han publicado estudios epidemiológicos en humanos que relacionan la exposición a dioxinas con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes u otras alteraciones del metabolismo glucémico (123).

De la misma manera, los resultados de un estudio *in vivo* realizado sobre animales nos muestran que tratamientos con estradiol o BPA producen una hiperinsulinemia temporal, mientras que una exposición más prolongada en el tiempo es capaz de inducir resistencia a la insulina con glucemia elevada de forma crónica, que favorecería la aparición de diabetes (123). Además el tratamiento *in vitro* de adipocitos humanos con BPA a dosis similares a las ambientales ha demostrado inhibir la liberación de adiponectina, una hormona específica de los adipocitos que aumenta la sensibilidad a la insulina. Este hecho podría justificar la resistencia a la insulina inducida por este obesógeno (124).

Tanto la obesidad como la diabetes son estados que pueden favorecer la aparición de anomalías aterogénicas, inflamatorias y protrombóticas que aceleran la progresión de la enfermedad cardiovascular y aumentan el riesgo de infarto de miocardio (19).

Los fitoestrógenos han demostrado tener efectos protectores del sistema cardiovascular en estudios realizados sobre roedores, disminuyendo el grado de necrosis miocárdica y aumentando el grado de contractilidad cardíaca. Sin embargo no se debe abusar de estas sustancias, puesto que estudios epidemiológicos realizados sobre humanos muestran que concentraciones elevadas de fitoestrógenos en la dieta aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares. Todos estos datos requieren, por supuesto, una confirmación clínica (125).

En definitiva, tal y como se muestra en la **(Tabla 2)**, existen evidencias tanto en modelos animales como en humanos que relacionan la exposición a una serie de disruptores endocrinos con alteraciones metabólicas tales como diabetes tipo 2, obesidad y/o síndrome metabólico. No obstante, debido a que la mayoría de los estudios epidemiológicos desarrollados hasta el momento son transversales, con la dieta y el modo de vida como factores de confusión muy importantes, aún no es posible inferir causalidad directa entre la exposición a contaminantes ambientales y este tipo de patologías.

| Chemical | Obesity | T2D | Lipid Disorders |
|------------------|---------|-----|-----------------|
| Chemical | Obesity | T2D | Fatty Liver |
| Bisphenol A | *** | *** | *** |
| DEHP | *** | *** | *** |
| DDT/DDE | *** | ** | * |
| PBDE | | | * |
| PFOA | ** | | *** |
| PFOS | | * | *** |
| TBT | *** | *** | *** |
| Air Pollution | ** | *** | *** |
| PAHs | | | |
| PCBs | * | *** | *** |
| TCDD | | ** | *** |
| Cadmium | | * | ** |
| Atrazine | | * | ** |
| Arsenic | ** | *** | *** |
| HCB | * | | |
| Trifumizole | * | | |
| Benzo(a) pyrene | * | | ** |
| Tolyfuanid | * | * | |
| Smoking/nicotine | *** | ** | *** |

Tabla 2. Principales evidencias que relacionan la exposición a disruptores endocrinos y sus efectos sobre la obesidad, diabetes tipo 2(T2D) y desordenes metabólicos. * indica al menos un estudio en animales; ** indica al menos un estudio en animales y humanos; *** indica varios estudios tanto en animales como en humanos. Modificado de (118).

7. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los disruptores endocrinos son un amplio grupo de tóxicos ambientales con capacidad para alterar la homeostasis del sistema endocrino, causando importantes y variados efectos sobre la salud humana. Dado que son sustancias difícilmente degradables, pueden permanecer en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo y por ello se hace necesario entender que no solo supone un problema puntual para un grupo de individuos que sufren sus efectos tóxicos, sino que debe ser considerado una preocupación de Salud Pública (1).

En las últimas décadas, numerosos estudios han postulado la hipótesis de la existencia de una relación directa entre el incremento de los desórdenes de carácter reproductivo, así como del cáncer de órganos hormono-dependientes, con una mayor exposición a disruptores endocrinos. Esta creciente preocupación de la comunidad científica se hace plausible en el volumen de trabajos publicados en la literatura científica en los últimos cinco años (más de 3500 en PubMed), en los que se ha profundizado enormemente en la base molecular y los mecanismos de acción celulares, así como en la importancia de los períodos críticos del desarrollo en los que la exposición a un EDC puede conllevar importantes alteraciones de la salud. A pesar de que la gran mayoría de los estudios están basados en modelos *in vitro* o en animales, son también cada vez más numerosos los estudios epidemiológicos en humanos. No obstante, el establecimiento de una relación de causalidad es difícil ya que los disruptores endocrinos presentan unas características que los hacen distintos a otros tóxicos ambientales (21).

La lista de sustancias de las que se conoce, o se sospecha, que pueden actuar como disruptores es amplia, y el número de sustancias químicas que deben ser evaluadas continúa creciendo día a día. No obstante en muchos casos es difícil establecer el riesgo real de exposición ya que además de encontrarlos de forma aislada puede que se utilicen en la producción de otros materiales. Así por ejemplo los productos empleados en la síntesis de pesticidas y productos farmacológicos están bien controlados, pero no ocurre lo mismo con otros materiales empleados en otras áreas como la construcción. Para poder solucionar este problema sería necesario establecer una declaración global de todos los productos químicos utilizados en la industria. Hasta que esta documentación esté disponible, la comunidad científica deberá trabajar usando sistemas de análisis para todos aquellos compuestos de los que se desconoce su composición total (14 y 21).

Otro de los problemas que existen en el campo de la disrupción endocrina estaría relacionado con el establecimiento de las “dosis seguras”. En este sentido, para muchos de los disruptores se han demostrado acciones endocrinas incluso a dosis similares a las establecidas legalmente como dosis mínimas tolerables. Y además se sabe que estos tóxicos ambientales son capaces de actuar de manera sinérgica y aditiva, generándose una determinada respuesta hormonal cuando actúan a dosis bajas pero de manera conjunta. Es necesario por tanto establecer nuevos sistemas de detección e incluir modelos matemáticos fiables que permitan predecir una determinada respuesta frente a las mezclas de varios compuestos (14 y 21).

Por último otro problema al que se enfrenta la comunidad científica sería que la mayor parte de los estudios están hechos en modelos animales y sobre un determinado compuesto individual. La extrapolación de estos resultados a la salud humana en muchos casos puede ser difícil ya que deberían ser tenidos en cuenta otros factores tales como el momento de la exposición; si ésta se produce en un momento crítico del desarrollo ya que los efectos podrían aparecer en etapas más tardías de la vida o incluso en nuestra descendencia; la duración; y que no sólo estamos expuestos a un solo compuesto (21).

En definitiva, para poder considerar un producto como seguro, se deberían hacer estudios a medio/largo plazo antes de ser introducido al mercado. En este sentido, recientemente 8 de las Asociaciones de Investigación Americanas más importantes escribieron una carta a la revista *Science* en la que especificaban que a pesar de todos los exámenes químicos a los que los nuevos productos son sometidos es necesaria la creación de sistemas más eficientes de detección del riesgo de dichas sustancias (3). Aunque muchos de los países desarrollados han prohibido la utilización de varios productos por considerarse dañinos, el hecho de que los EDCs sean tan ubicuos complica mucho la situación, requiriendo acuerdos comerciales entre países para conseguir controlar la exposición (21).

Tras la publicación del documento EDC-2 se crearon varias recomendaciones para los 5 próximos años en lo referente a la generación de nuevos estudios y en la necesidad de crear una concienciación social y política del tema. Entre ellas se encuentran (21):

- Ampliar los estudios acerca de los mecanismos de acción, investigando por ejemplo los posibles cambios en la estereoidogénesis, metabolismo hormonal o en el procesamiento de las proteínas.
- Trasladar los hallazgos obtenidos en modelos animales a humanos.
- Probar la existencia de posibles nuevos periodos críticos aparte del neonatal y postnatal temprano, como por ejemplo la adolescencia.
- Desarrollar estudios que consideren el sexo de los individuos a la hora de interpretar el resultado.
- Evaluar e implementar el uso de sistemas de cribado y de detección de niveles de EDC emergentes, como por ejemplo la detección en orina de determinadas sustancias con actividad disruptora endocrina conocida.
- Crear organismos industriales que generen productos capaces de eliminar los EDCs.
- Reconocer que los EDCs son un problema internacional, creando colaboraciones entre distintos países.
- Educar a la población, los medios, los políticos y los órganos de gobierno en las formas de mantener los EDCs fuera de la comida, el agua o el aire para protegernos de sus efectos.
- Determinar cuanta evidencia es necesaria para demostrar el efecto nocivo, teniendo en cuenta que la prueba absoluta de efecto nocivo nunca va a ser posible.

Aunque lo ideal sería comprobar los efectos de los potenciales disruptores endocrinos en la población humana, debido a los problemas metodológicos que dichos estudios requerirían debemos basar los hallazgos en estudios epidemiológicos y relacionarlos con estudios realizados sobre animales. Este tipo de asociaciones puede darnos datos muy interesantes, como quedó demostrado con el caso del DES. Actualmente sabemos que la exposición a este producto durante estadios del desarrollo especialmente sensibles puede tener nefastos efectos sobre la salud humana. Se ha podido comprobar que la incidencia de cáncer de mama es mayor en aquellas mujeres que fueron expuestas al DES durante la etapa fetal, pero los estudios realizados sobre roedores predijeron este hallazgo 25 años antes de que los datos sobre humanos estuvieran disponibles. Esto revela la necesidad de tener en consideración tanto los datos referentes a la población humana que podemos obtener de estudios epidemiológicos como los que obtenemos de estudios realizados sobre animales, estableciendo relaciones entre de ambos (19).

En la actualidad no disponemos de métodos basados en evidencia científica que permitan reducir la exposición a los EDCs de forma significativa, pero hay una serie de recomendaciones generales que los médicos pueden dar a sus pacientes como seguir una dieta equilibrada, evitar los alimentos empaquetados o enlatados, disminuir o eliminar el uso de lociones, cosméticos o perfumes que puedan contener compuestos con actividad disruptora conocida (aunque no existen medidas legales que obliguen a incluir los ftalatos en las listas de ingredientes) o utilizar sistemas de filtrado de agua que reduzcan su contenido en sustancias fluoradas (126).

En cualquier caso hay que tener en cuenta que las recomendaciones acerca de la prevención son difíciles de hacer ya que la exposición a un único compuesto químico en un momento concreto raramente refleja la exposición real a la que la persona ha sido sometida durante toda su vida. Normalmente no conocemos las exposiciones a las que un determinado individuo ha sido sometido *intra útero* o en otras etapas de su vida especialmente sensibles y en ausencia de información directa en lo referente a la exposición el principio de precaución es difícilmente aplicable. La creación de pruebas de screening para detectar exposición a compuestos con actividad disruptora conocida y seleccionar los grupos poblacionales de mayor riesgo de exposición debe ser de máxima prioridad en los próximos años (19).

En este momento existe conciencia de que los disruptores endocrinos suponen un problema de Salud Pública, pero aún no tenemos seguridad sobre la magnitud de las consecuencias y además no debemos olvidar los importantes sesgos existentes en la información que recibimos debido a la implicación de variados intereses comerciales o de grupos ecologistas (15). Un amplio abordaje del tema debe ser prioritario para alcanzar el éxito de las futuras investigaciones y requiere incluir profesionales de varias áreas de la salud (epidemiólogos, clínicos, investigadores...) y de la comunicación (periodistas) que consigan llegar a un público mucho más extenso (21).

8. CONCLUSIONES

1. Los disruptores endocrinos (EDCs) son un amplio grupo de tóxicos ambientales con capacidad para alterar el funcionamiento del sistema endocrino de un individuo y producir efectos adversos sobre su salud o la de su progenie.
2. Aunque la mayoría actúan mimetizando o bloqueando la acción de las hormonas endógenas, también pueden actuar modificando la expresión de proteínas, alterando los procesos de síntesis hormonal, variando el reclutamiento de coactivadores o generando modificaciones epigenéticas.
3. A la hora de valorar el efecto de la exposición a los EDCs debemos tener en cuenta múltiples factores que los hacen distintos de otros tóxicos ambientales como por ejemplo la edad en el momento de la exposición, efectos sinérgicos y aditivos, la exposición simultánea a más de un compuesto y la posible latencia en la aparición de las consecuencias.
4. Los EDCs están presentes en prácticamente todos los ámbitos de la vida diaria formando parte de alimentos envasados, detergentes y productos cosméticos, por lo que la exposición general a estos compuestos se ha convertido en problema de salud pública.
5. Se ha demostrado la implicación de varios disruptores en la aparición de problemas reproductivos como la disminución de la calidad del esperma, criptorquidia e hipospadias, alteraciones de la ovulación, endometriosis o síndrome de ovario poliquístico.
6. Asimismo, se ha estudiado ampliamente la implicación de determinadas sustancias con capacidad disruptora endocrina conocida en la génesis y desarrollo de cáncer de tipo hormono-dependiente.
7. Existe evidencia tanto en modelos animales como en humanos que relaciona la exposición a una serie de disruptores endocrinos con alteraciones metabólicas tales como diabetes tipo 2, la obesidad y/o el síndrome metabólico.
8. Aunque en los últimos años ha aumentado el número de trabajos publicados en la literatura científica, aún quedan muchas incógnitas por resolver. Parece necesario la elaboración de nuevos modelos experimentales y/o estudios epidemiológicos que permitan detectar sustancias con potencial acción disruptora endocrina, así como determinar los niveles de exposición seguros (si es que hay) a las ya conocidas.

9. ANEXOS

ANEXO 1

| EDC | EFFECTOS EN ESTUDIOS ANIMALES | POSIBLE ALTERACIÓN CLÍNICA EN HUMANOS |
|--------------|--|---|
| Vinclozolina | Hipospadias, no descenso testicular, pubertad retrasada, enfermedad prostática | |
| DES | Hipospadias, criptorquidismo, micropene, aumento de la susceptibilidad a tumores | Criptorquidismo, hipospadias, micropene, quiste epididimal |
| DDT | Disminución de la fertilidad | Criptorquidismo |
| DDE | | Criptorquidismo |
| Ftalatos | Disminución distancia anogenital, criptorquidismo, oligospermia | Disminución distancia anogenital y de la función de las células de Leydig, hipospadias, criptorquidismo, disminución de la fertilidad |
| PCBs | Disminución espermatogénesis, retraso puberal | Disminución longitud del pene, retraso maduración sexual, disminución de la fertilidad |
| BPA | Aumento del tamaño prostático, desarrollo aberrante de la próstata y la uretra, cáncer de próstata, aumento de la distancia anogenital | |

Tabla 3. Efectos de algunos EDCs sobre el sistema reproductor masculino. Modificado de (19)

ANEXO 2

| EDC | EFFECTOS EN ESTUDIOS ANIMALES | POSIBLE ALTERACIÓN CLÍNICA EN HUMANOS |
|---------------------|---|---|
| Vinclozolina | Alteraciones multisistémicas, tumores | |
| DES | Aumento de la susceptibilidad a tumores | Adenocarcinoma vaginal en hijas de las mujeres tratadas con DES durante el embarazo |
| DDT/DDE | Precocidad sexual | Pubertad adelantada, disminución de la fertilidad en hijas de mujeres expuestas |
| Ftalatos | | Telarquia prematura |
| PCBs | Alteraciones del comportamiento y efectos neuroendocrinos | |
| BPA | Inhibición del desarrollo ductal mamario y aumento de su ramificación, aumento densidad mamaria | Abortos |
| Dioxinas | Alteración del desarrollo mamario y aumento de la susceptibilidad al cáncer de mama | |

Tabla 4. Efectos de algunos EDCs sobre el sistema reproductor femenino. Modificado de (19)

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015; 40(1):241-258.
2. Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barceló D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environmental Research Elsevier*. 2016; 151: 251-264.
3. Skakkebaek NE, Toppari J, Söder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The Exposure of Fetuses and Children to Endocrine Disrupting Chemicals: A European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) Call to Action Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1): 3056-3058.
4. Marty MS, Carney EW, Rowlands JC. Endocrine Disruption: Historical Perspectives and Its Impact on the Future of Toxicology Testing. *J Toxicol Sci*. 2010; 120: S93-S108.
5. Román A, Alfaro JM. Nuevos disruptores endocrinos y su importancia en la población pediátrica. *Iatreia*. 2005; 18: 446-456.
6. Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*. 1993; 101(5): 378-384.
7. Lear L, Colborn T, Dumanoski D, Myers, JP. Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? A Scientific Detective Story. *Environ Hist Durh N C*. 1997; 2(2): 221.
8. Fernández MF, Olea N. Endocrine Disruptors. Is there sufficient evidence to act? *Gac Sanit*. 2014; 28(2): 93-95.
9. European Commission (1999). Communication on a Community strategy for endocrine disrupter- A range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Bruxelles: European Commission, COM 706. (COM 262 final, 2001).
10. Lee HR, Jeung EB, Cho MH, Kim TH, Leung P, Choi KC. Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors. *J Cell Mol Med*. 2012; 17(1):1-11.
11. Crook M. *Handbook of Toxicologic Pathology*. 2nd ed: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA. *J Clin Pathol*. 2003; 56(2): 160.
12. Pinto P, Estêvão M, Power D. Effects of Estrogens and Estrogenic Disrupting Compounds on Fish Mineralized Tissues. *Mar Drugs*. 2014; 12(8): 4474-4494.
13. Nicolopoulou-Stamati P. The impact of endocrine disrupters on the female reproductive system. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(3): 323-330.
14. Pombo M, Castro L. Disruptores endocrinos. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 1:1145-1155.
15. State of the science of endocrine disrupting chemicals [sede Web]. World Health Organization. 2018 [cited 26 May 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.

16. Thomsen C, Haug LS, Stigum H, Froshaug M, Broadwell SL, Becher G. Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated biphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation. *Environ Sci Technol Lett.* 2010; 44(24):9550-9556.
17. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Sjödin A et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood. *Environ Sci Technol Lett.* 2011; 45:1121-1126.
18. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environ Health Perspect.* 2011;119(6):878-885.
19. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endoc Rev.* 2009; 30(4):293-342.
20. Nagel SC, Vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect.* 1997;105(1):70-76.
21. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015; 36(6):E1-E50.
22. Louis GB, Damstra T, Diaz-Barriga F, Faustman E, Hass U, Kavlock R, et al. Environmental health criteria 237: Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. *Environmental Health Criteria, (237).* 2006. 1-327.
23. Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. Combining Xenoestrogens at Levels below Individual No-Observed-Effect Concentrations Dramatically Enhances Steroid Hormone Action. *Environ Health Perspect.* 2002;110(9):917-921.
24. Rider CV, Furr J, Wilson VS, Gray E. A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl.* 2008;31(2):249-262.
25. Crofton KM, Craft ES, Hedge JM, Gennings C, Simmons JE, Carchman RA et al. Thyroid-Hormone–Disrupting Chemicals: Evidence for Dose-Dependent Additivity or Synergism. *Environ Health Perspect.* 2005;113(11):1549-1554.
26. De Coster S, Van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health.* 2012;2012:1-52.
27. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev.* 2012;33(3):378-455.
28. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller R. State-of-the-science of endocrine disrupting chemicals, 2012. *Toxicol Lett.* 2012;211:S3.
29. Fleisch AF, Wright RO, Baccarelli AA. Environmental epigenetics: a role in endocrine disease?. *J Mol Endocrinol.* 2012;49(2):R61-R67.
30. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;127(3-5):204-215.

31. Hao C, Cheng X, Xia H, Ma X. The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Biosci Rep.* 2012;32(6):619-629.
32. Zoeller R. Endocrine Disruptors: Do Family Lines Carry an Epigenetic Record of Previous Generations' Exposures?. *Endocrin.* 2006;147(12):5513-5514.
33. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine Disruptors: From Endocrine to Metabolic Disruption. *Ann Rev Physiol.* 2011;73:135-162.
34. Hunt PA, Hassold TJ. Human female meiosis: what makes a good egg go bad?. *Trends Genet.* 2008;24(2):86-93.
35. Skakkebaek NE, Andersson AM, Juul A, Jensen T, Almstrup K, Toppari J et al. Commentary: Sperm Counts, Data Responsibility, and Good Scientific Practice. *Epidemiol.* 2011;22(5):620-621.
36. Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK, Jensen MB, Almstrup K, Olesen IA et al. Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open.* 2012;2(4).
37. Makarow M, Højgaard L. Male Reproductive Health: Its impacts in relation to general wellbeing and low European fertility rates. *European Science Foundation.* 2010: 1-12.
38. Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG, Limonta G, Falbo R et al. Perinatal Exposure to Low Doses of Dioxin Can Permanently Impair Human Semen Quality. *Environ Health Perspect.* 2011;119(5):713-718.
39. Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Qing D, Wu T et al. Relationship Between Urine Bisphenol-A Level and Declining Male Sexual Function. *J Androl.* 2010;31(5):500-506.
40. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol.* 2010;30(4):532-539.
41. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z et al. Phthalate Exposure and Human Semen Parameters. *Epidemiol.* 2003;14(3):269-277.
42. Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites. *Epidemiol.* 2006;17(6):682-691.
43. Pant N, Kumar G, Upadhyay AD, Patel DK, Gupta YK, Chaturvedi PK. Reproductive toxicity of lead, cadmium, and phthalate exposure in men. *Environ Sci Pollut Res.* 2014;21(18):11066-11074.
44. Jönsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L. Urinary Phthalate Metabolites and Biomarkers of Reproductive Function in Young Men. *Epidemiol.* 2005;16(4):487-493.
45. Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health.* 2000;26(6):492-500.
46. Swan SH, Kruse RL, Liu F, Barr DB, Drobnis EZ, Redmon JB et al. Semen Quality in Relation to Biomarkers of Pesticide Exposure. *Environ Health Perspect.* 2003;111(12):1478-1484.
47. Hsu PC, Huang W, Yao WJ, Wu MH, Guo YL, Lambert GH. Sperm Changes in Men Exposed to Polychlorinated Biphenyls and Dibenzofurans. *JAMA.* 2003;289(22):2943-2944.

48. Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson AM, Toppari J, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1000-1011.
49. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J et al. Flame Retardants in Placenta and Breast Milk and Cryptorchidism in Newborn Boys. *Environ Health Perspect.* 2007.
50. Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz-Jørgensen E, Kjærstad MB et al. Impaired Reproductive Development in Sons of Women Occupationally Exposed to Pesticides during Pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2008;116(4):566-572.
51. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep.* 2008;9(2):137-142.
52. Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter Anogenital Distance Predicts Poorer Semen Quality in Young Men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect.* 2011;119(7):958-963.
53. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environ Health.* 2004; 3.
54. Kalfa N, Philibert P, Baskin LS, Sultan C. Hypospadias: Interactions between environment and genetics. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(2):89-95.
55. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: A meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2009;5(1):17-24.
56. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(1):91-110.
57. Son DS, Ushinohama K, Gao X, Taylor CC, Roby KF, Rozman KK et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) blocks ovulation by a direct action on the ovary without alteration of ovarian steroidogenesis: lack of a direct effect on ovarian granulosa and thecal-interstitial cell steroidogenesis in vitro. *Reprod Toxicol.* 1999;13(6):521-530.
58. Eroschenko VP, Swartz WJ, Ford LC. Decreased superovulation in adult mice following neonatal exposures to technical methoxychlor. *Reprod Toxicol.* 1997;11(6):807-814.
59. Yoshizawa Y, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol.* 2004;18(6):803-811.
60. Mendola P, Buck GM, Sever LE, Zielezny M, Vena JE. Consumption of PCB-contaminated Freshwater Fish and Shortened Menstrual Cycle Length. *Am J Epidemiol.* 1997;146(11):955-960.
61. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril.* 2008;89(2):81-94.
62. Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Young J, Gerthoux PM, Needham L et al. Serum Dioxin Concentrations and Risk of Uterine Leiomyoma in the Seveso Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007;166(1):79-87.

63. Farr SL, Cooper GS, Cai J, Savitz DA, Sandler DP. Pesticide Use and Menstrual Cycle Characteristics among Premenopausal Women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(12):1194-1204.
64. Rier S, Turner W, Martin D, Morris R, Lucier G, Clark G. Serum Levels of TCDD and Dioxin-like Chemicals in Rhesus Monkeys Chronically Exposed to Dioxin: Correlation of Increased Serum PCB Levels with Endometriosis. *Toxicol Sci.* 2001;59(1):147-159.
65. Birnbaum LS, Cummings AM. Dioxins and Endometriosis: A Plausible Hypothesis. *Environ Health Perspect.* 2001;110(1):15-21.
66. Cakmak H, Taylor H. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Endometriosis: The Role of Progesterone–Hox Gene Interactions. *Semin Reprod Med.* 2010;28(01):069-074.
67. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ.* 1993;306(6871):182-184.
68. Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, Vexler A, Kostyniak PJ. Erratum to Organochlorine pesticides and endometriosis. *Reprod Toxicol.* 2011;32(1):145.
69. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, Barlow DH. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod.* 1994;9:1001-1002.
70. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1501-1508.
71. Frade EM, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TA. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arquivos Brasileiros de Endocrinol Metabol.* 2014; 58/2:153-161.
72. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370(9588):685-697.
73. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M et al. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2011;96(3):E480-E484.
74. Takeuchi T, Tsutsumi O, Nakamura N, Ikezuki Y, Takai Y, Yano T et al. Gender difference in serum bisphenol A levels may be caused by liver UDP-glucuronosyltransferase activity in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325(2):549-554.
75. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2839-2841.
76. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandaraki E, Piouka A, Papavassiliou A et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol.* 2008;69(4):634-641.
77. Jinno M, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Hirohama J, Eguchi N et al. Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2011;26(3):604-610.

78. Diamanti-Kandarakis E, Piouka A, Livadas S, Piperi C, Katsikis I, Papavassiliou AG et al. Anti-mullerian hormone is associated with advanced glycosylated end products in lean women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):847-853.
79. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-1512.
80. Perry MJ, Ouyang F, Korricks S, Venners S, Chen C, Xu X et al. A Prospective Study of Serum DDT and Progesterone and Estrogen Levels across the Menstrual Cycle in Nulliparous Women of Reproductive Age. *Am J Epidemiol.* 2006;164(11):1056-1064.
81. Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: Long-term effects in humans. *APMIS.* 2000;108(12):793-804.
82. Woodruff TJ. Environmental impacts on reproductive health and fertility. Cambridge University Press; 2010.
83. Jarrell J, Gocmen A, Foster W, Brant R, Chan S, Sevcik M. Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. *Reprod Toxicol.* 1998;12(4):469-476.
84. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta SI, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2325-2329.
85. Gerhard I, Daniel V, Link S, Monga B, Runnebaum B. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. *Environ Health Perspect.* 1998;106(10):675-681.
86. Johansson HKL, Svingen T, Fowler PA, Vinggaard AM, Boberg J. Environmental influences on ovarian dysgenesis — developmental windows sensitive to chemical exposures. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(7):400-414.
87. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet.* 1996;348(9024):409.
88. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl.* 2010;33(2):346-359.
89. Patisaul HB, Todd KL, Mickens JA, Adewale HB. Impact of neonatal exposure to the ER α agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats. *Neurotoxicol.* 2009;30(3):350-357.
90. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-693.
91. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod.* 2001;16(5):1020-1026.
92. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM. Evidence of Altered Brain Sexual Differentiation in Mice Exposed Perinatally to Low, Environmentally Relevant Levels of Bisphenol A. *Endocrinol.* 2006;147(8):3681-3691.

93. Ellem SJ, Risbridger GP. The Dual, Opposing Roles of Estrogen in the Prostate. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1155(1):174-186.
94. De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *J Environ Public Health.* 2012;2012:1-52.
95. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: The case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:179-186.
96. Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer.* 2008; 15: 649–656.
97. Schlumpf M, Durrer S, Faass O, Ehnes C, Fuetsch M, Gaille C et al. Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. *Int J Androl.* 2008;31(2):144-151.
98. Koutros S, Alavanja MC, Lubin JH, Sandler DP, Hoppin JA, Lynch CF et al. An Update of Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med.* 2010;52(11):1098-1105.
99. Multigner L, Ndong J, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S et al. Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3457-3462.
100. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update.* 2006;12(3):303-323.
101. Strohsnitter W, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L et al. Cancer Risk in Men Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *JNCI.* 2001;93(7):545-551.
102. Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM, Amato R, Strom SS, McGlynn KA. Baldness, acne and testicular germ cell tumours. *Int J Androl.* 2010;34:e59-e67.
103. Hardell L, Bavel B, Lindstrom G, Eriksson M, Carlberg M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl.* 2006;29(1):228-234.
104. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* 2003;5(5).
105. Collins LL, Lew BJ, Lawrence BP. TCDD exposure disrupts mammary epithelial cell differentiation and function. *Reprod Toxicol.* 2009;28:11-17.
106. Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L et al. Serum Dioxin Concentrations and Breast Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect.* 2002;110(7):625-628.
107. López-Cervantes M, Torres-Sánchez L, Tobías A, López-Carrillo L. Dichlorodiphenyldichloroethane Burden and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of the Epidemiologic Evidence. *Environ Health Perspect.* 2003;112(2):207-214.
108. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure. *Environ Health Perspect.* 2007.
109. Lovekamp-Swan T, Davis BJ. Mechanisms of Phthalate Ester Toxicity in the Female Reproductive System. *Environ Health Perspect.* 2002;111(2):139-145.

110. Roy D, Morgan M, Yoo C, Deoraj A, Roy S, Yadav VK et al. Integrated Bioinformatics, Environmental Epidemiologic and Genomic Approaches to Identify Environmental and Molecular Links between Endometriosis and Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25285-25322.
111. Acevedo N, Davis B, Schaeberle CM, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatally Administered Bisphenol A Acts as a Mammary Gland Carcinogen in Rats. *Environ Health Perspect.* 2013.
112. Dairkee SH, Seok J, Champion S, Sayeed A, Mindrinos M, Xiao W et al. Bisphenol A Induces a Profile of Tumor Aggressiveness in High-Risk Cells from Breast Cancer Patients. *Cancer Res.* 2008;68(7):2076-2080.
113. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W et al. Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(8):1509-1514.
114. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):267-275.
115. Li CI, Malone KE, Porter PL, Lawton TJ, Voigt LF, Cushing-Haugen KL et al. Relationship between Menopausal Hormone Therapy and Risk of Ductal, Lobular, and Ductal-Lobular Breast Carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(1):43-50.
116. Del Pup L, Mantovani A, Cavaliere C, Facchini G, Luce A, Sperlongano P et al. Carcinogenetic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers (Review). *Oncol Rep.* 2016;36(2):603-612.
117. Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Horm.* 2010;9(3):206-217.
118. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol.* 2017;68:3-33.
119. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(7):912-917.
120. Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, Sakuma S, Nakajima A, Fujimoto Y et al. Life Style-Related Diseases of the Digestive System: Endocrine Disruptors Stimulate Lipid Accumulation in Target Cells Related to Metabolic Syndrome. *J Pharm Sci.* 2007;105(2):133-137.
121. Kanayama T, Kobayashi N, Mamiya S, Nakanishi T, Nishikawa J. Organotin Compounds Promote Adipocyte Differentiation as Agonists of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor /Retinoid X Receptor Pathway. *Mol Pharm.* 2005;67(3):766-774.
122. Grün F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Cubacha R et al. Endocrine-Disrupting Organotin Compounds Are Potent Inducers of Adipogenesis in Vertebrates. *Mol Endocrinol.* 2006;20(9):2141-2155.
123. Remillard RB, Bunce NJ. Linking Dioxins to Diabetes: Epidemiology and Biologic Plausibility. *Environ Health Perspect.* 2002;110(9):853-858.
124. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Inhibits Adiponectin Release from Human Adipose Tissue Explants and Adipocytes. *Environ Health Perspect.* 2008;116(12):1642-1647.

125. Chan YH, Lau KK, Yiu KH, Li SW, Chan HT, Tam S et al. Isoflavone intake in persons at high risk of cardiovascular events: implications for vascular endothelial function and the carotid atherosclerotic burden. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):938-945.
126. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;13(3):161-173.

11. AGRADECIMIENTOS

A Carolina Alonso, mi tutora, por acompañarme y apoyarme en todo el proceso de realización de este proyecto.

A la Universidad de Gante por acogerme y permitirme crecer tanto en lo académico como en lo personal y a mi compañero Ignacio, por ser mi punto de apoyo durante esos meses.